

Templat-basierte Parallelsynthese von Carbonsäureamidbibliotheken

**Cyclopentanolamine als chirale
Plattform für molekulare Diversität**



Dissertation
zur
Erlangung des Doktorgrades
der Naturwissenschaften
(Dr. rer. nat.)

dem
Fachbereich Pharmazie
der Philipps-Universität Marburg
vorgelegt von

**Vida Zohrabi-Kalantari
aus
Hamburg**

Marburg/Lahn 2005

Vom Fachbereich Pharmazie der Philipps-Universität Marburg als Dissertation
angenommen

am 22. 11. 2005

Erstgutachter Prof. Dr. Andreas Link

Zweitgutachter Prof. Dr. Wolfgang Hanefeld

Tag der mündlichen Prüfung am 23. 11. 2005

Für meine Eltern

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	- 1 -
Verzeichnis der verwendeten Abkürzungen	- 3 -
1. Einleitung	- 4 -
2. Synthesekonzept	- 9 -
2.1 Festphasensynthese, polymergestützte Synthese und die Verschmelzung beider Synthesestrategien (cPASP)	- 9 -
2.2 Das Prinzip des chemischen Sicherheitsankers am Beispiel des Kenner Safety-catch Linkers und seiner Derivate	- 13 -
2.3 Die Couple&release-Linker am Beispiel der Phenol-Linker	- 17 -
3. Synthese und biologische Evaluation von 5'-Amido-N^6-disubstituierten Adenosinderivaten	- 22 -
3.1 Einleitung	- 22 -
3.2 Synthesekonzept	- 24 -
3.2.1 Synthese der N^6 -substituierten 5'-Aminoadenosin-Template	- 25 -
3.2.2 Acylierung der N^6 -substituierten 5'-Aminoadenosinderivate	- 27 -
3.3 Biologische Evaluation	- 33 -
3.4 Fazit und Ausblick	- 36 -
4. Synthese von Amino-2,4-dihydroxycyclopentanderivaten	- 37 -
4.1 Einleitung	- 37 -
4.2 Synthese von Amino-2,4-dihydroxycyclopentan	- 45 -
4.2.1 Parallelsynthese von <i>N</i> -(2,4-Dihydroxy-cyclopentyl)carboxamiden ...	- 47 -
4.2.2 Derivate mit stark vereinfachtem Aminosubstituenten	- 53 -
4.2.3 Testung der Verbindung 98 auf FAAH-Inhibition	- 55 -
4.3 Fazit und Ausblick	- 56 -
5. Synthese von 2-Amino-4-alkoxy-cyclopentanol und anschließende Derivatisierung	- 57 -
5.1 Einleitung	- 57 -
5.2 Synthesen der Amino-Template	- 58 -
5.3 Erweitertes Synthesekonzept	- 68 -
5.4 Parallelsynthese von 2-Amino-4-alkoxycyclopentanol	- 70 -
5.5 Stereochemische Aspekte	- 81 -
5.6 Biologische Evaluation	- 87 -
5.7 Fazit und Ausblick	- 92 -

6.	Synthese von <i>N</i>-{2-[5-(4-Methoxyphenyl)pyridin-2-yl]amino}-ethylcarboxamiden	- 93 -
6.1	Einleitung	- 93 -
6.2	Synthese von <i>N</i> -[5-(4-Methoxyphenyl)pyridin-2-yl]ethyl-1,2-diamin	- 94 -
6.3	Acylierung des Amino-Templats	- 96 -
6.4	Fazit und Ausblick.....	- 97 -
7.	Asymmetrische Hydrierung	- 98 -
7.1	Einleitung	- 98 -
7.2	Synthese der Template	- 99 -
7.2.1	Synthese von <i>N</i> -(<i>S</i>)-Methylpiperidin-carboxamiden.....	- 102 -
7.3	Fazit und Ausblick.....	- 103 -
8.	Zusammenfassung	- 105 -
9.	Experimenteller Teil.....	- 108 -
9.1	Verzeichnis der Geräte und Analysenmethoden.....	- 108 -
9.2	Allgemeine Arbeitsvorschriften	- 110 -
9.3	Substanzen zu Kapitel 3	- 115 -
9.4	Substanzen zu Kapitel 4	- 142 -
9.5	Substanzen zu Kapitel 5	- 157 -
9.6	Substanzen zu Kapitel 6	- 236 -
9.7	Substanzen zu Kapitel 7	- 240 -
9.8	Biologische Methoden.....	- 249 -
10.	Literaturverzeichnis.....	- 253 -
11.	Eigene Publikationen	- 259 -
	Danksagung	- 260 -

Verzeichnis der verwendeten Abkürzungen

AAV	Allgemeine Arbeitsvorschrift
AEA	Anandamid
AIBN	Azobisisobutyronitril
CDI	<i>N,N'</i> -Carbonyldiimidazol
cPASP	konvergente polymergestützte Flüssigphasensynthese („convergent P olymer A ssisted S olution P hase S ynthesis“)
CB	Cannabinoid
DC	Dünnschichtchromatographie
DCM	Dichlormethan
DEAD	Diethylazodicarboxylat
DIAD	Diisopropylazodicarboxylat
DIC	<i>N,N'</i> -Diisopropylcarbodiimid
DIPEA	Ethyl-diisopropylamin (Diisopropylethylamin, „Hünigs Base“)
DMAP	4-Dimethylamino-pyridin
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
ESI-MS	Elektrosprayionisation-Massenspektrometrie
et al.	et alii
Et ₂ O	Diethylether
EtOH	Ethanol
FAAH	Fettsäureamidhydrolase (F atty A cid A mid H ydrolase)
HCl	Salzsäure
HOBt	1-Hydroxy-1 <i>H</i> -benzotriazol
HPLC	High Performance Liquid Chromatography
HTS	High Throughput Screening
IR	Infrarot
<i>J</i>	Kopplungskonstante in Hz
<i>m</i>	Multiplett
MeOH	Methanol
Min.	Minuten
MPLC	Medium Pressure Liquid Chromatography
NaOH	Natriumhydroxid
NMP	1-Methyl-2-pyrrolidon
NMR	Kernresonanz (N uclear M agnetic R esonance“)
PASP	polymergestützte Festphasensynthese (P olymer A ssisted S olid P hase O rganic S ynthesis“)
<i>q</i>	Quartett
REM	Regenerated Michael Receptor Resin
<i>s</i>	Singulett
SC	Säulenchromatographie
SPOS	Festphasensynthese (S olid P hase O rganic S ynthesis“)
SPR	Oberflächenplasmonen-Resonanz (S urface P lasmon R esonance“)
<i>t</i>	Triplett
THF	Tetrahydrofuran
vgl.	vergleiche
ZNS	Zentrales Nervensystem

1. Einleitung

Mit der Entschlüsselung des Genoms zahlreicher Modellorganismen wie klassischer Bakterien, der Ratte, der Maus etc., und schließlich durch die Aufklärung des humanen Genoms, konnten in vergleichbar kurzer Zeit eine Vielzahl von potentiellen Bindungsstellen für Arzneistoffe aufgedeckt werden. Um diese Vielzahl von möglichen Angriffspunkten effizient auf ihre Funktion und ihre eventuelle pharmakologische Relevanz hin zu untersuchen, besteht ein enormer Bedarf an neuen verfügbaren Testverbindungen. Dabei konzentriert sich die Forschung auf die Entwicklung speziell niedermolekularer Verbindungen („Small molecules“), die es als Liganden für Proteine ermöglichen, grundlegende Lebensprozesse zu untersuchen und die Funktion der daran beteiligten Proteine aufzuklären. Diese Substanzen, sogenannte molekulare Sonden, werden bevorzugt auf Grundlage von Naturstoffen oder mit Hilfe der kombinatorischen Chemie bereitgestellt. Die Fortschritte in der Automatisierungstechnik und der Parallelisierung von chemischen Synthesen und biologischen Analysen repräsentieren dabei eine erhebliche Erleichterung bei der systematischen Suche nach diesen Molekülen. Mit der kombinatorischen Chemie bekam die präparative organische Chemie jenen Zuwachs an synthetischer Methodik, der die Herstellung der benötigten Anzahl an Verbindungen ermöglichte, um dem hohen Durchsatz eines *High Throughput Screenings* (HTS, Testung mit hohem Durchsatz) gegen ein gegebenes Zielprotein oder Gesamtorganismus gerecht zu werden. Die resultierenden Molekülbibliotheken werden auf ihre biologische Aktivität in Screening-Verfahren untersucht. Zum Beispiel werden Molekülbibliotheken einem phänotypischen Screening unterzogen¹. Dann werden die Gestaltsveränderungen von Zellen oder ganzen Organismen verfolgt. Ruft eine Substanz eine biologische Wirkung hervor, so kann das durch das Molekül beeinflusste Zielprotein identifiziert werden. Anschließend kann gezielt untersucht werden, welchen detaillierten Einfluss das Protein bzw. die Wirksubstanz auf die gesamte Zelle hat. Ist der biologische Effekt hinreichend untersucht und hinsichtlich einer therapeutischen Relevanz geklärt, so kann die niedermolekulare Substanz als Leitstruktur zur Entwicklung potentieller Wirkstoffe herangezogen werden. Dieses Ziel wird durch die chemische Genomik (auch chemische Genetik) verfolgt²⁻⁴. Diese chemische Genetik bietet eine Reihe von Vorteilen:

- Die Wirkung kleiner Moleküle tritt in der Regel sehr zeitnah ein
- In den meisten Fällen ist der biologische Effekt auf Grund von Metabolismus und Ausscheidung reversibel, wodurch die Untersuchung von Proteinfunktion zeitlich kontrolliert erfolgen kann
- Der Effekt ist regulierbar
- Die Wirkung kann zu unterschiedlichen Zeitpunkten in der Entwicklung eines Organismus ausgelöst und untersucht werden.

Der Erfolg der chemischen Genetik hängt allerdings essentiell von der Identifizierung von Liganden ab, die mit hoher Affinität spezifisch an nur eines von ca. 100 000 Proteinen binden¹. „So mag das Entdecken neuer „Schätze“ einfacher geworden sein, doch die Identifizierung der Tagets der kleinen Moleküle scheint offensichtlich noch immer schwierig zu sein.“⁵

Um die Suche nach neuen Arzneistoffen zu optimieren werden bevorzugt sowohl das *High Throughput Screening* als auch die kombinatorische Chemie eingesetzt. Eine Kombination beider Strategien kann in vergleichsweise kurzer Zeit zu einer hohen Anzahl neuer Leitstrukturen führen. Beim HTS handelt es sich um eine automatisierte biologische Prüfung von einer großen Anzahl von Substanzen. Für biologische Testungen werden Enzyme, Rezeptoren, Zellen, Zellteile oder aber auch Bakterien herangezogen. Durch den Einsatz von Robotern kann die Durchsatzrate und Kapazität dieser Methode standardisiert, optimiert und beschleunigt werden. Die biologische Prüfung konnte so als vormals zeitlimitierender Flaschenhals in der Synthese und Testung von Verbindungen um ein Vielfaches in ihrer Effizienz gesteigert werden. Sind Leitstrukturen erst einmal gefunden, erfolgt die leitstrukturbasierte systematische Optimierung der Ausgangsverbindung.

Um die Vielfalt an Strukturen zu erhöhen und um die Kapazitäten der HTS-Systeme voll auszulasten, bedient man sich der kombinatorischen Chemie. Darunter versteht man im weitesten Sinne die Synthese einer Vielzahl von Molekülen durch Kombination verschiedener Bausteine auf unterschiedliche Arten. Es wird also schnell und effizient eine sehr große Zahl von Verbindungen erhalten mit einer vergleichsweise geringen Zahl von chemischen Schritten. Einen Eckpfeiler der kombinatorischen Chemie stellt die Festphasensynthese dar, bei der in der Regel übergangsweise Molekülfragmente an einen polymeren Träger verankert werden. Diesbezüglich werden zwei grundsätzliche Strategien unterschieden:

- Die Synthese von Mischungen, auch Pools oder Bibliotheken genannt und
- Die Parallelsynthese.

Eine Methode Mischungen von Substanzen zu erhalten ist die Split & Mix-Synthese. Der auch als wahre kombinatorische Chemie bezeichnete Split & Mix-Syntheseansatz führt je nach Syntheseregime zum Beispiel zu einer Bibliothek nahezu beliebiger Größe, bei der theoretisch an jedem eingesetzten Bead bzw. Harzkorn ein definiertes Molekül verankert ist (*One bead one compound*-Konzept). Diese Arbeitstechnik kann somit ein sehr effektiver Weg zur Synthese einer Vielzahl von Testverbindungen sein. Allerdings geben methodenbedingte Nachteile, wie das Wiederaurollen (iterative Dekonvolution) von Bibliotheken zur Identifizierung der wirksamsten Bibliotheksverbindungen durch erneute Synthese- und Screening-Ansätze und damit verbunden zeitintensive Betreuung, Anstoß zur Entwicklung alternativer Verfahren, bei denen sofort die Struktur einer einzelnen Verbindung erhalten wird. Ein weiterer konzeptioneller Nachteil an dieser Vorgehensweise ist,

dass die im ersten Screening als aktivste eingestufte Mischung nicht unbedingt den potentesten Wirkstoff enthalten muss. Es könnte sich ja auch um die kumulierten Aktivitäten einer Reihe von mäßig aktiven Verbindungen aus dieser Mischung handeln.

Bei der Parallelsynthese hingegen werden zwar auch gleichzeitig mehrere Verbindungen synthetisiert, allerdings werden hier die einzelnen Strukturen räumlich getrennt bearbeitet. Dadurch entstehen sogenannte Arrays von in der Regel strukturverwandten Verbindungen, die nicht vermischt, sondern einzeln vorliegen und Struktur und Aktivität somit leicht zugeordnet werden können.

Durch die Entwicklung voll- und semiautomatisierter Syntheseanlagen können beide Syntheseprinzipien heutzutage eine hohe Syntheserate erzielen. Allerdings bietet sich speziell die Array-Synthese weniger zum Auffinden neuer Leitstrukturen an, als vielmehr zur Leitstrukturoptimierung.

Trotz des Vorteils, bei der Synthese von Substanzbibliotheken eine hohe Anzahl an Verbindungen mit einer großen strukturellen Vielfalt herstellen zu können, wurden in den ersten Jahren nur sehr wenige „echte“ neue Leitstrukturen gefunden. Diese Entwicklung ist zum Teil auch in der Methodik an sich zuzuschreiben. So wächst bei den am einfachsten durchführbaren linearen Verknüpfungen das Molekül mit fortschreitender Synthese in der Regel am polymeren Träger, so dass letztendlich Moleküle mit sehr hohem Molekulargewicht und ausgeprägter Lipophilie erhalten werden. Solche Substanzen sind aber per se schwer optimierbar bzw. zeichnen sich häufig durch ein ungünstiges physikochemisches Profil aus. Um im Arzneistoff-Screening nur Moleküle mit günstigen Eigenschaften für die Optimierung zu finden, wird versucht, bereits beim Design einer Testverbindung bestimmte Kardinalparameter zu berücksichtigen. Nach einer statistischen Auswertung von Lipinski⁶ wurde eine aus dieser Erhebung abgeleitete Faustregel (*Lipinski's rule of five*) zu einer festen Größe bei der frühzeitigen Ausmusterung ungeeigneter Substanzen. Eine schlechte Absorption und Permeation ist demnach wahrscheinlich, wenn zwei oder mehr der folgenden Kriterien zutreffen:

- Das Molekulargewicht ist größer 500 Da,
- Der berechnete Logarithmus des Octanol/Wasser-Verteilungskoeffizienten ($\log P$) ist größer als fünf,
- Das Molekül weist mehr als fünf Wasserstoffbindungsdonoren auf und
- Das Molekül weist mehr als zehn Wasserstoffbindungsakzeptoren auf.

(Verbindungsklassen, die biologische Transporter ausnutzen, stellen Ausnahmen von diesen Regeln dar!)

Weitere exemplarische Auslese Kriterien die im Bibliotheksdesign berücksichtigt werden sollten, um Zeit und Kosten zu sparen, stellen die ADME-Parameter (Absorption, Distribution, Metabolismus und Exkretion) dar.

Es zeigte sich jedoch, dass die Regeln von Lipinski nur eine grobe Abschätzung erlauben. Um das System weiter zu verfeinern, werden immer weitere neue Parameter festgelegt, wie zum Beispiel die Zahl der frei drehbaren Bindungen, das Konzept der Zyklizität („cyclicty“) und der Anteil der polaren Oberfläche (*Percent polar surface area*, PSA)⁷⁻⁹ an der Gesamtoberfläche eines Moleküls.

Idealerweise werden bei einer Leitstruktoptimierung an kleinen, polaren Strukturen lipophile Gruppen eingeführt, um die Affinität dieser Moleküle zu verbessern¹⁰. Der Versuch zusätzliche hydrophobe Bindungsareale zu erschließen führt zwangsläufig zu größeren, lipophileren Molekülen, die dann nur noch schwer optimierbar sind. Als Ausgangspunkt für die Wirkstoffsuche sollten daher bevorzugt Bibliotheken mit Molekülen, die ein kleines Molekulargewicht haben, anvisiert werden.

Im Rahmen dieser Arbeit werden im KAPITEL 3 durch polymergestützte Parallelsynthese leitstrukturbasierte Amidbibliotheken hergestellt. Hierbei wird als Ausgangspunkt für die Entwicklung der Bibliotheken der körpereigene Ligand Adenosin gewählt. Durch seine umfangreiche Präsenz in biologischen Systemen bietet sich eine schrittweise Verfremdung dieses Templates zur Entwicklung potentieller bioaktiver Moleküle an. Die in diesem Kapitel dargestellten Adenosinderivate stellen hinsichtlich der limitierenden Größe der Moleküle nach Lipinski eine Ausnahme dar. Ihnen steht zur Aufnahme ein aktiver Transportmechanismus (spezielle Purintransporter-Proteine)¹¹⁻¹³ zur Verfügung. Daher können Adenosinderivate mit einem Molekulargewicht von über 500 Da aussichtsreiche Arzneistoffkandidaten darstellen. Die Synthese abgewandelter Adenosin-ähnlicher Verbindungen erscheint daher vielversprechend.

In KAPITEL 4 und 5 wird zur Wirkstoffauffindung ein anderer Weg beschritten. Es wird weder von einer bekannten Leitstruktur, noch von einem endogenen Liganden ausgegangen. Ziel der Arbeit in diesen Kapiteln ist die Bereitstellung einer Reihe von Amidbibliotheken durch polymergestützte Parallelsynthese, um die Verbindungen anschließend auf ihre biologische Aktivität hin zu untersuchen. Dabei wurde der Schwerpunkt auf ein sehr leichtes und kleines, polysubstituierbares Ausgangstemplat gelegt, so dass sich parallelsynthetisch Substituenten anfügen lassen, ohne zum Ende der Synthesesequenz ein sehr schweres, und damit aus biologischer Sicht ungünstiges Molekül, zu erhalten.

Vergleichbar zu KAPITEL 3 werden in KAPITEL 6 ausgehend von einer Leitstruktur durch polymergestützte Parallelsynthese Amidbibliotheken hergestellt und biologischen Testungen unterworfen. Allerdings wird zur Synthese des Amino-Templates nicht von einem endogenen Liganden ausgegangen, sondern von einer bereits literaturbekannten Leitstruktur.

Basierend auf den Erfahrungen der racemischen Synthese der Amino-Template in den KAPITELN 4 und 5 werden in KAPITEL 7 durch stereoselektive Hydrierungen enantiomerenreine substituierte Piperidine als kleine, leichte Ausgangstemplate erhalten. Auch diese Amino-Template zeichnet ein sehr geringes Eigengewicht aus, so dass dabei die formalen Kriterien der *Rule of five* von den Endverbindungen nicht verletzt werden.



2. Synthesekonzept

2.1 Festphasensynthese, polymergestützte Synthese und die Verschmelzung beider Synthesestrategien (cPASP)

Zur schnellen Bereitstellung einer möglichst großen Anzahl an Strukturvariationen eines Leitmotivs haben sich in den letzten Jahren polymergestützte Syntheseoperationen als ein wertvolles und hilfreiches Werkzeug etabliert. Die Vorteile all dieser Synthesetechniken, wie zum Beispiel forcierte Reaktionsbedingungen durch einen vielfachen Reagenzienüberschuss und dadurch bedingt „erzwungene“ quantitative Umsetzungen, unkomplizierte Verfolgung der Reaktionsverläufe mit einfacher anschließender Isolierung der Produkte, stark verkürzte oder entfallende Aufreinigungsprozeduren und parallelsynthetische automatisierte Arbeitsweisen, führten zu einer starken Verbreitung dieser präparativen Werkzeuge. Dabei werden drei grundlegende Prinzipien in der Syntheseführung von Substanzbibliotheken unterschieden:

Solid phase organic synthesis (SPOS)

Im Sinne der klassischen Festphasensynthese werden Moleküle am polymeren Träger, häufig über einen Linker, wie z.B. an dem von Kenner für die Peptidsynthese entwickelten *N*-Acylsulfamoyl-Sicherungsanker¹⁴ aufgebaut und/oder modifiziert. Ein hoher Überschuss an Reagenzien erlaubt quantitative und verhältnismäßig schnelle Umsetzungen. Abschließend wird das gewünschte Produkt, nach Aktivierung des Linkers und Abspaltung und Übertragung des Acylrests, durch Filtration vom Polymer getrennt und in Lösung erhalten. Ein grundlegender Vorteil ist hier, dass neben dem Einsatz unterschiedlicher Abspaltungsbedingungen, respektive Abspaltungstemplate zusätzlich am polymeren Träger Diversität erzeugt werden kann. Die Verwendung dieser Strategie bringt aber auch die klassischen Nachteile der Festphasenchemie mit sich. So ist der Umfang der für die Festphase zur Verfügung stehenden kompatiblen Reaktionstypen noch limitiert. Weiterhin ist es problematisch das Fortschreiten von Reaktionen am polymeren Träger zu überwachen, wenn Substrat und Produkt an die Festphase gebunden sind, sowie rechtzeitig eventuelle Nebenreaktionen zu detektieren.

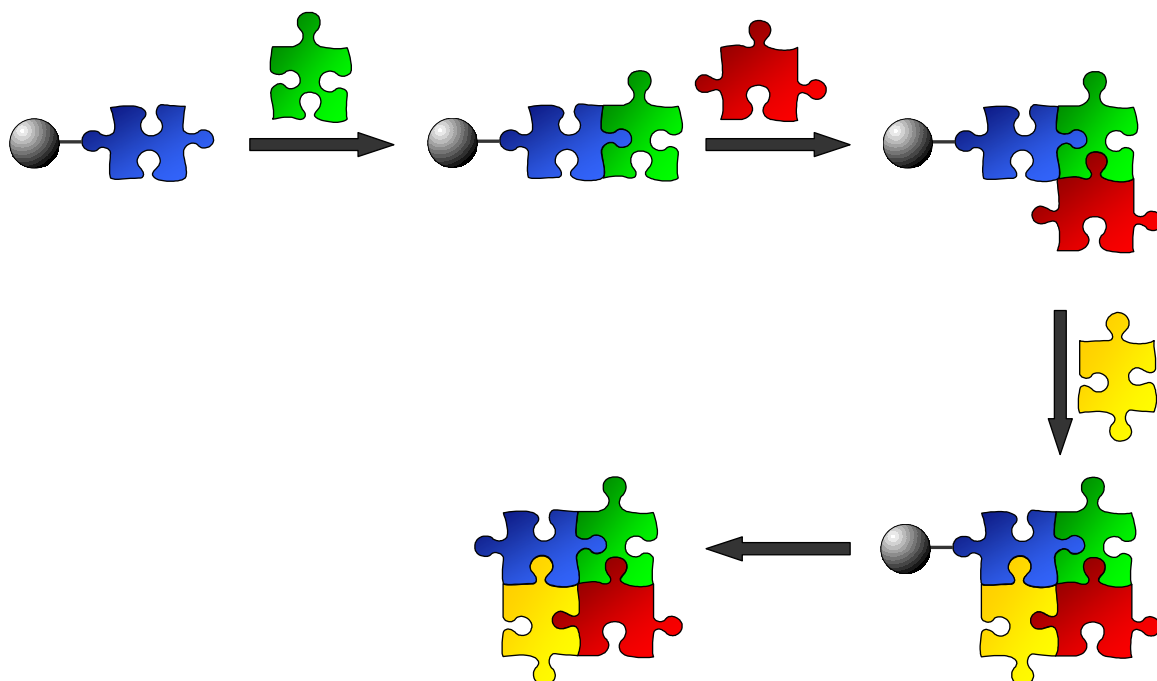


Abbildung 1: Prinzip der organischen Festphasensynthese.

Polymer assisted solution phase (PASP) synthesis

Andererseits können auch polymergebundene Bausteine unverändert auf in Lösung synthetisierte Moleküle übertragen und nach beendeter Reaktion durch Filtration vom in der Regel überschüssigen polymeren Träger getrennt werden. In diesem Fall wird die Zielstruktur schrittweise in Lösung aufgebaut. Es findet keine Syntheseoperation am polymeren Träger im Sinne einer SPOS statt. PASP-Synthesen beschränken sich auf die Übertragung von Molekülbausteinen. Zum erweiterten Bereich der PASP-Methoden zählt die Verwendung von polymeren Abfangreagenzien (*Scavenger*), um Überschüsse von Reagenzien nach abgeschlossenen Syntheseschritten chemoselektiv zu binden. Der Vorteil hierbei ist, dass die abgefangenen Reagenzien abfiltriert werden und das Produkt in Lösung bleibt. Wie bei der traditionellen organischen Synthese in Lösung kann sowohl der Fortlauf der Reaktion, als auch die Identität und Reinheit der erhaltenen Produkte mit chromatographischen und spektroskopischen Methoden uneingeschränkt verfolgt werden.

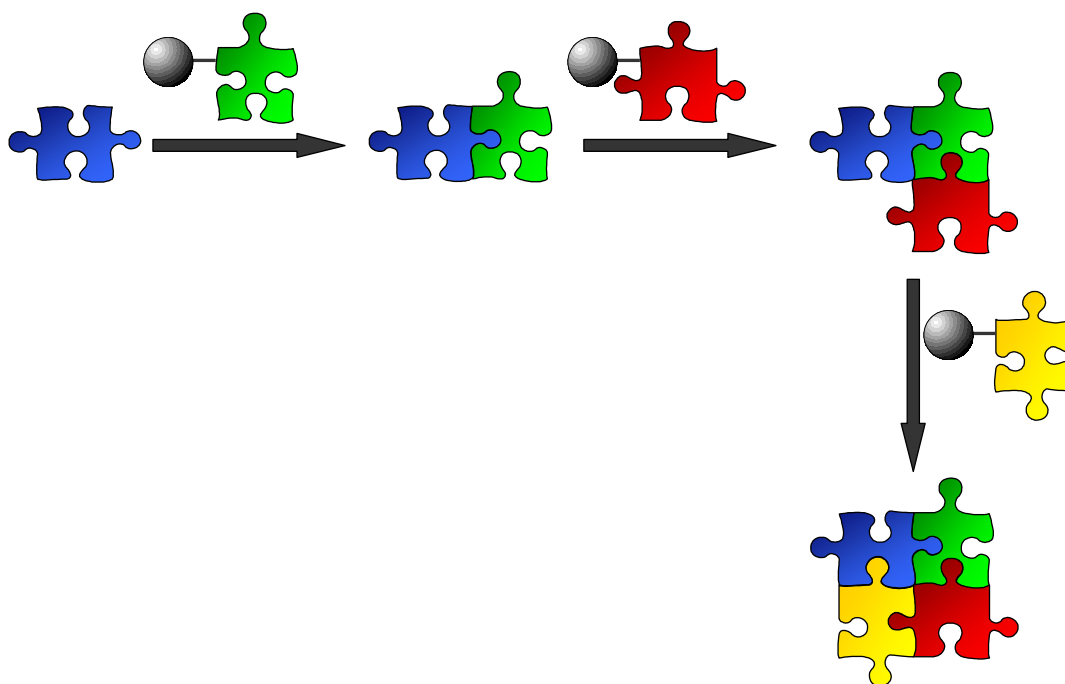


Abbildung 2: Ablauf der polymergestützten Synthese in Lösung.

Convergent polymer assisted solution phase (cPASP) synthesis

Kommt es hingegen zum Ende einer Synthesesequenz zu einer Zusammenführung beider Synthesekonzepte spricht man in diesem Fall von einer konvergenten polymergestützten Synthese in Lösung. So kann zum Beispiel eine am Polymer fixierte Grundstruktur erst modifiziert (im Sinne einer SPOS) und anschließend auf in Lösung hergestellte Moleküle übertragen werden. Diese abschließende konvergente Zusammenführung mit den in Lösung befindlichen Grundkörpern erlaubt die schnelle und verhältnismäßig kostengünstige Bereitstellung kleiner leitstrukturbasierter Substanzbibliotheken in reproduzierbarer und für anschließende biologische Testungen ausreichender Qualität, da hier langwierige und kostenintensive Aufreinigungsschritte zum Ende der Synthese entfallen, bzw. auf ein Minimum reduziert werden können. Besonders vorteilhaft an dieser Strategie ist, dass insbesondere zum Ende der Synthesesequenzen das mit jedem Syntheseschritt immer „wertvoller“ werdende Intermediat nahezu quantitativ umgesetzt und problemlos aufgearbeitet werden kann. Es ist in diesem Zusammenhang allerdings problematisch eine strikte Abgrenzung zwischen den Begrifflichkeiten SPOS und cPASP-Synthese zu treffen.

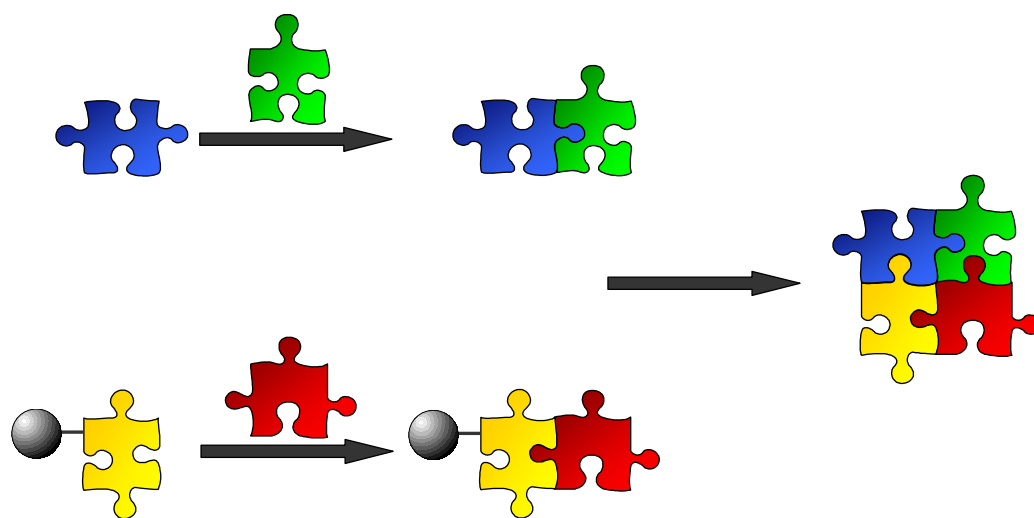


Abbildung 3: Schematische Darstellung der konvergenten polymergestützten Synthese in Lösung.

2.2 Das Prinzip des chemischen Sicherheitsankers am Beispiel des Kenner Safety-catch Linkers und seiner Derivate

Der ursprünglich von Kenner et al.¹⁴ für die Peptidsynthese entwickelte Sicherheitsanker (**1**), und die in den Folgejahren von Backes und Ellmann¹⁵⁻¹⁷ für die allgemeine Festphasensynthese weiter optimierten Analoga (**2**) und (**3**), vereinigen zwei besondere Merkmale: Einerseits erlaubt das Konzept des Sicherungsankers eine Steuerung der Bindungsstabilität der Zielstruktur am polymeren Träger, andererseits eröffnet sich die Möglichkeit, *N*-chemoselektive Acylierungen ohne weitere Schutzgruppenoperationen durchzuführen.

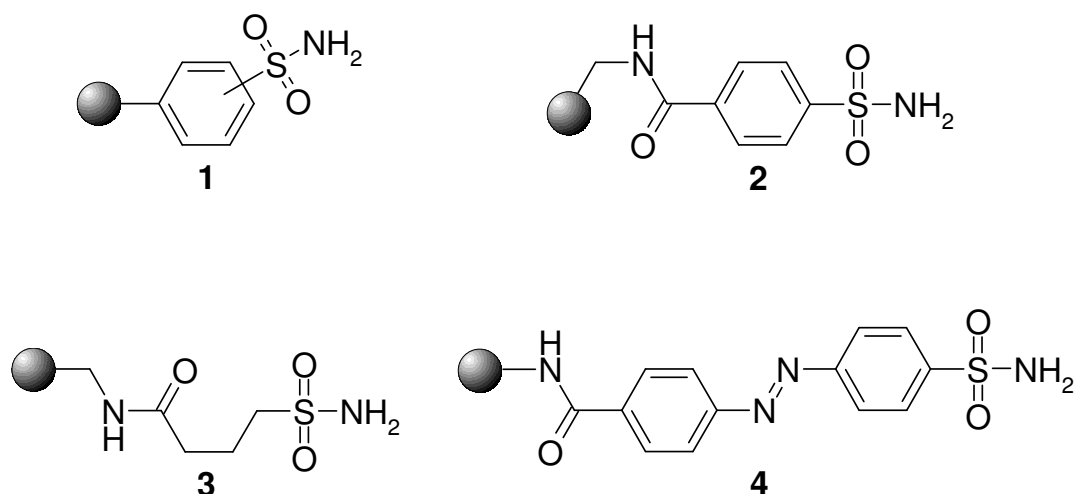


Abbildung 4: Linker nach Kenner (**1**), Linkermodifikationen nach Ellman (**2**) und (**3**), farbige Variante nach Heidler (**4**)^{18, 19}.

Zentrales Strukturelement des chemischen Sicherheitsankers ist die nach Acylierung der freien Sulfonamidfunktionalität erhaltene *N*-Acylsulfonamidstruktur. *N*-Acylsulfonamide besitzen auf Grund der stark elektronenziehenden Eigenschaften der zum Stickstoffatom benachbarten Gruppierungen NH-acide Eigenschaften und zeigen daher insbesondere unter basischen Bedingungen eine hohe Stabilität gegenüber Nukleophilen. Sie lassen aber zugleich nach Aktivierung, bzw. Alkylierung zum korrespondierenden *N*-Acyl-*N*-alkylsulfonamid eine milde Produktabsplaltung zu. Durch die Abspaltung eines Protons im alkalischen Milieu verhindert die resultierende negative Ladung am Stickstoffatom einen möglichen Angriff von in Lösung präsenten Nukleophilen. Dieser in der SPOS wenig erfolgreiche Linkertyp ist somit auf Grund seiner gezielt steuerbaren Stabilität durch eine geschickte Wahl der Reaktionsbedingungen hervorragend für PASP und cPASP-Synthesen geeignet.

So können polymergebundene Moleküle in vielfältiger Art und Weise modifiziert werden, ohne eine vorzeitige Abspaltung zu erleiden. Diese Transformationen

können unter Reaktionsbedingungen durchgeführt werden, die von herkömmlichen Linkern nur eingeschränkt toleriert werden. Um am Ende einer Synthesesequenz eine erfolgreiche Übertragung des Acylrestes zu erzielen, darf der Anker nicht mehr durch Deprotonierung stabilisiert werden. Durch Umsetzung mit geeigneten Alkylantien wird die Bindung der polymergebundenen Acylkomponente zum Anker aktiviert. Ein nukleophiler Angriff auf das Carbonyl-Kohlenstoffatom des Linkers und eine daraus resultierende Übertragung der Acylkomponente auf ein Nukleophil ist nunmehr möglich.

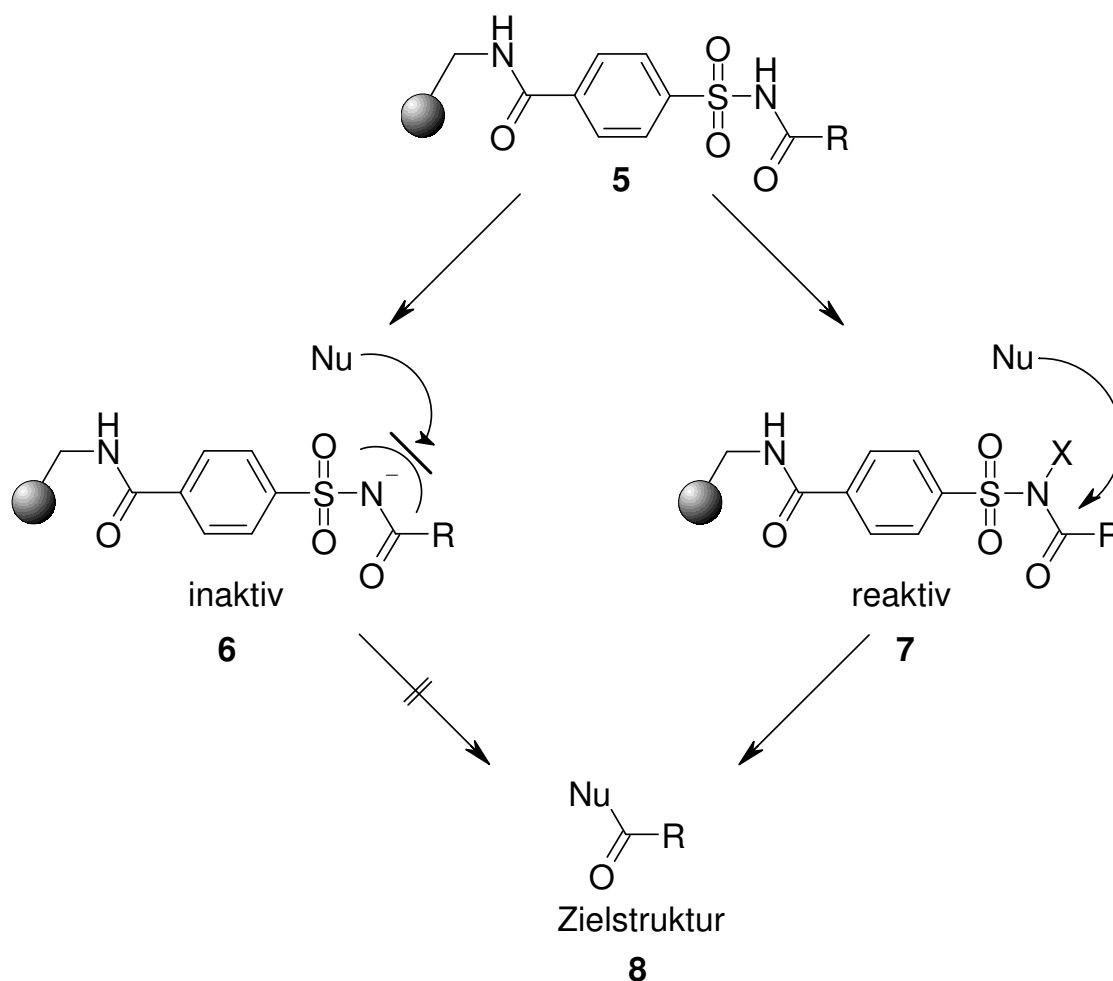


Abbildung 5: Funktionsprinzip des Sulfonamid-Sicherungsankers.

Zur Alkylierung, respektive Aktivierung des Linkers zum *N*-Acyl-*N*-alkylsulfonamid verwendete Kenner ursprünglich Diazomethan¹⁴. Mittlerweile haben sich für diesen Zweck zahlreiche praktikablere Alternativen bewährt, wie zum Beispiel von Diazomethan abgeleitetes Trimethylsilyldiazomethan, Haloacetonitrile wie Iod- und Bromacetonitril und reaktive Haloalkane wie Methyljodid²⁰. Die bis dato verwendeten Aktivierungsreagenzien zeichnen sich alle durch gravierende Nachteile aus. So verläuft die Aktivierung mit Bromacetonitril zwar häufig glatt, allerdings ist es extrem toxisch, teuer und führt auf Grund der hochgradigen Alkylierungstendenz

gelegentlich zu unerwünschten Nebenprodukten. Vorteilhaft sind demgegenüber preiswerte und ungefährliche Reagenzien, so dass keine besonderen präparativen Ansprüche hinsichtlich Vorbereitung und Synthese erfüllt werden müssen. Heidler²¹ et al. haben das Spektrum an Aktivierungsmethoden um eine weitere Möglichkeit erweitert, indem erstmalig der Kenner-Linker mit in Lösung befindlichen *O*-Alkylisoharnstoffen aktiviert wurde. Diese Aktivierungsmethode des Kenner-Linkers zu den entsprechenden *N*-Acyl-*N*-alkyl-sulfonamiden hat den Vorteil einer geringeren Toxizität und preiswerten Herstellung der Alkylanzien.

Die chemoselektive Übertragung der polymergebundenen Acylreste auf multifunktionelle Bausteine wurde von Link et al.^{22, 23} etabliert. Hierbei konnten polymergebundene Acylierungsreagenzien basierend auf dem Kenner-Linker entwickelt werden, die eine *N*-selektive Acylierung von Aminonukleosiden zuließen, ohne zu einer Bildung zu erwartender *N*- oder *O*-acylierter Nebenprodukte zu führen²⁴. In den Folgejahren wurden auf dieser Grundlage aufbauend mehrere Nukleosid-basierte Substanzpools erfolgreich hergestellt. Systematische Variation der jeweiligen Amidodesoxy-Positionen führten zu Nukleosidderivaten, die in 2'-Position²⁵⁻²⁸, in 2'-und 5'-Position²⁷, in 3'-Position²⁹, in 3'-und 5'-Position³⁰ und in 5'-Position³¹ jeweils nach Herstellung der entsprechenden Amino-Template *N*-selektiv acyliert werden konnten. Polymergebundene und chemoselektive Acylierungsreagenzien bieten aus dieser Erkenntnis heraus gegenüber herkömmlichen Acylierungsreagenzien erhebliche Vorteile, da so im Idealfall Schutzgruppenoperationen hinfällig werden.

SYNTHESE

Der von Ellmann et al. optimierte Kenner-Linker (**2**) kann durch Umsetzung von kommerziell verfügbarem aminomethyliertem Polystyren mit 4-Sulfamoylbenzoesäure (**9**) mittels *in situ* Hydroxybenzotriazolesterkuppung in größerem Maßstab erhalten werden (Abb. 6). Der intermediär gebildete Hydroxybenzotriazolester ist von großer Bedeutung, da er als acylierende Spezies fungiert und eine unbeabsichtigte Acylierung der Sulfamoylgruppe der 4-Sulfamoylbenzoesäure sicher verhindert, bzw. eine selektive Acylierung der Aminomethylgruppen ermöglicht. Alternativ zu DIC kann auch bedeutend preiswerteres Dicyclohexylcarbodiimid verwendet werden. Günstigerweise ist der sich bildende Harnstoff von DIC besser löslich und leichter quantitativ abtrennbar, so dass keine exzessiven Waschprozeduren durchlaufen werden müssen.

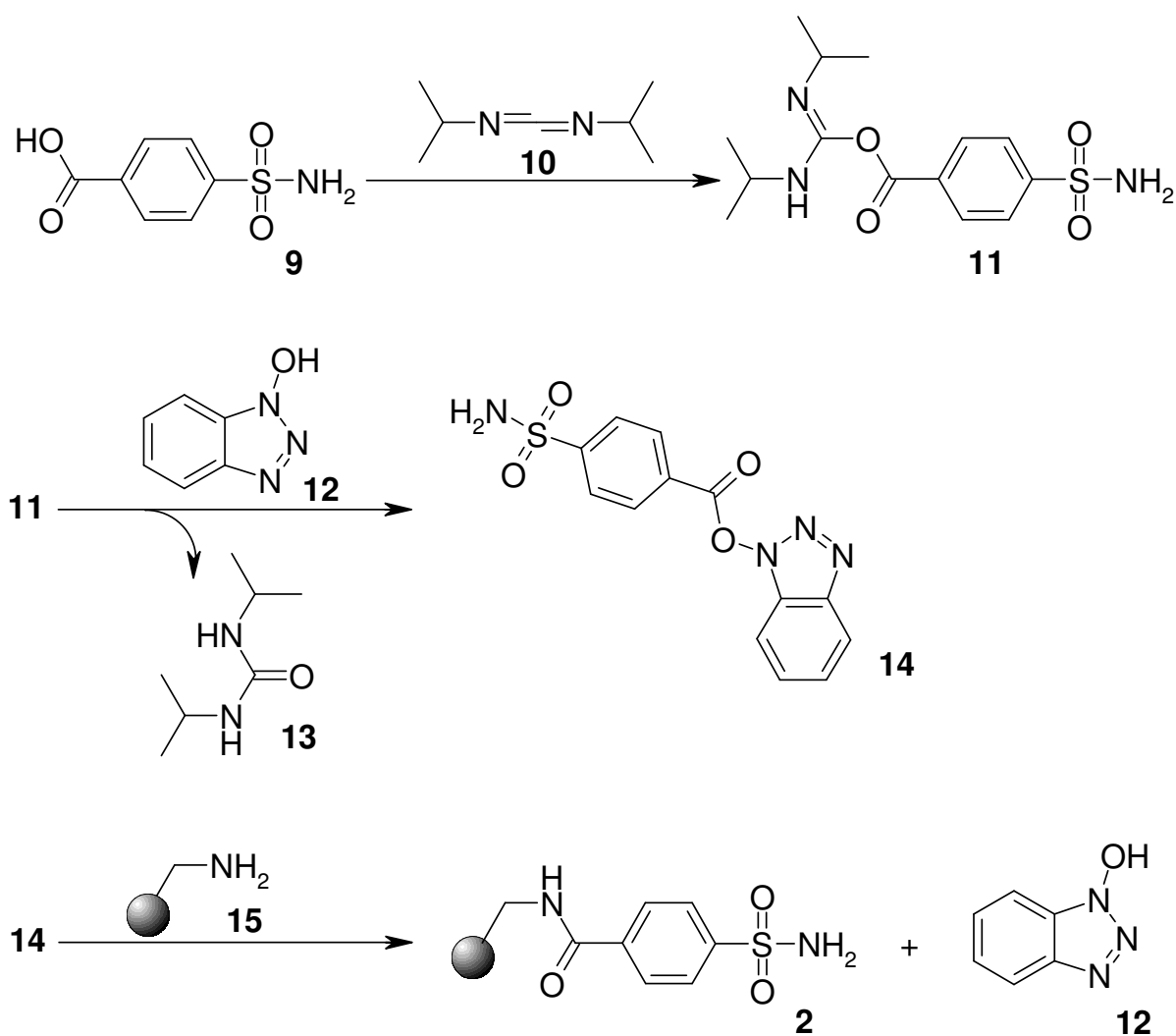


Abbildung 6: Mechanismus der Carbonsäure-Aktivierung durch DIC und HOBt.

Es werden je nach Qualität des Ausgangspolymers Beladungsgrade zwischen 1,10 – 1,30 mmol freie Sulfamoylfunktionen pro Gramm getrocknetes Harz erhalten (i. d. R. abgeschätzt durch Überwachung der Gewichtszunahme des Harzes oder durch elementaranalytische Untersuchungen). Höhere Beladungsgrade führen häufig zu einer drastischen Reduktion der Quellungseigenschaften des Polymers, so dass anschließende Umsetzungen unsauber und langsam verlaufen.

Die Verfolgung der Anknüpfung des Linkermoleküls an den polymeren Träger kann sehr einfach und zuverlässig durch die Zugabe eines Säure-Base-Indikators erfolgen. Backes und Ellmann¹⁷ etablierten dazu erstmals zur Kontrolle einer quantitativen Kupplung des aromatischen Kenner-Linkers an aminomethyliertes Polystyren die Verwendung von Bromphenolblau. Das aufgequollene Aminomethylpolystyrenharz nimmt nach Zusatz des Indikators eine blauviolette Farbe an. Nach Beifügung der Kupplungsmischung schlägt die Farbe im Laufe der fortschreitenden Reaktion über Grün nach Gelb um. Mit zunehmender Umsetzung werden alle freien Aminogruppen mit 4-Sulfamoylbenzoesäure acyliert, so dass keine

basischen Elemente mehr am Polymer vorhanden sind. Bei dieser Überwachungsmethode geht kein Polymer verloren und die Funktionsfähigkeit des Harzes wird nicht beeinträchtigt. Allerdings setzt diese Strategie die Abwesenheit weiterer basischer Funktionalitäten oder Hilfsreagenzien voraus. Kann auf Basenzusatz nicht verzichtet werden, muss eine gewaschene Harz-Probe dem Kaiser-Test³² unterworfen werden. Geringe Mengen verbliebener Aminogruppen können so durch das Auftreten einer Blaufärbung nachgewiesen werden. Jedoch stellt diese destruktive Methode keine attraktive Alternative dar, da hier toxische Reagenzlösungen, bestehend aus Pyridin, Kaliumcyanid, Phenol, Ninhydrin und Ethanol, eingesetzt werden, der Test wiederholt durchgeführt werden muss, da er eine Endpunktanzeige und keine Reaktionskontrolle darstellt. Wünschenswert wäre eine kontinuierliche Kontrolle des Linkers, um Zersetzungsreaktionen des Linkers rechtzeitig erkennen und unterbinden zu können.

Ein völlig neues Spektrum an visuellen Kontrollmöglichkeiten entwickelten Heidler et al.^{18, 19} 2005 durch die Synthese einer farbigen Ankergruppe (**4**) basierend auf dem Kenner-Linker. Dieser Linker (**4**) erlaubt die Kontrolle der Linkerintegrität über die gesamte Synthesesequenz hinweg, sowie eine visuelle Abschätzung der Beladungs-Eigenschaften des Polymers zu Beginn einer Synthese.

2.3 Die Couple&release-Linker am Beispiel der Phenol-Linker

Neben einer Reihe etablierter Linkertypen³³⁻³⁷, die durch aufwändige Herstellungsprozesse, zusätzliche Aktivierungsschritte oder durch Überschüsse an Abspaltungsnukleophilen in der Anwendung limitiert sind, finden zur Herstellung von Carbonsäureamiden Phenol-Linker (Abb. 7) eine breite Verwendung in der medizinischen Chemie. Diese Linkerkategorie gehört zur Gruppe der Kupplungs- und Freisetzunganker (*Couple&release*) und unterscheidet sich vom Kenner-Linker in ihrer Funktionalität und den benötigten Übertragungsbedingungen. So erfordert diese Gruppe von Ankern auf Grund der verhältnismäßig reaktiven Phenolesterbindung keine der Übertragung vorgeschalteten Aktivierungsschritte, wodurch einem potentiellen Verschleppen toxischer Aktivierungsreagenzien bis hin zur fertigen Testverbindung vorgebeugt werden kann.

Nachteil dieser Linker ist die verhältnismäßig hohe funktionell bedingte Hydrolysetendenz und damit einhergehend die labile Produkt-Linker-Bindung. Diese wird durch elektronenziehende Substituenten am Benzenkern, wie zum Beispiel Fluoratomen und Nitrogruppen, hervorgerufen. Um einen ungewollten vorzeitigen Verlust des Acylrestes durch jede Art von Nukleophilen zu vermeiden, sind die für den Linker tolerierbaren Reaktionsbedingungen limitiert und damit ist der Anwendungsbereich dieser Linker in der Festphasenchemie verhältnismäßig eingeschränkt.

Dem gegenüber stehen eine Reihe von Vorteilen, wie zum Beispiel eine unproblematische Beladung mit Carbonsäuren und deren Abspaltung, als auch die Abwesenheit hochreaktiver Aktivierungs- und Abspaltungsreagenzien. Diese Linker werden daher häufig zur lediglich „übergangsweisen“ Fixierung von Acylkomponenten in der PASP-Synthese verwendet. In dieser Arbeit wurde die kommerziell verfügbare 4-Hydroxy-2,3,5,6-tetrafluorbenzoesäure³⁸ (**16**) als Vertreter der phenolischen *Couple&release*-Linker eingesetzt.

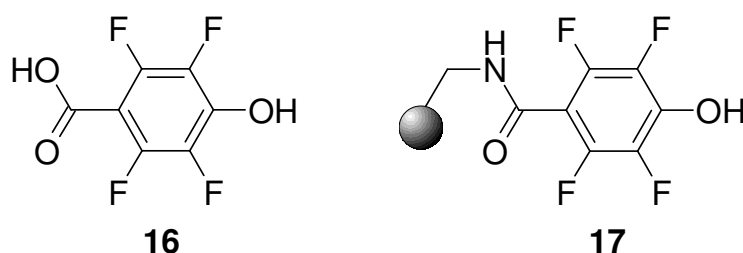


Abbildung 7: Phenolischer *Couple&release*-Linker (**17**) nach Salvino et al.³⁸.

Zur Darstellung der benötigten polymergebundenen 4-Hydroxy-2,3,5,6-tetrafluorbenzoesäure (**17**) wird abermals von aminomethyliertem Polystyren ausgegangen. Die 4-Hydroxy-2,3,5,6-tetrafluorbenzoesäure (**16**) wird in *situ* mit *N,N'*-Diisopropylcarbodiimid in Gegenwart von 1-Hydroxybenzotriazol aktiviert und im Überschuss mit dem Ausgangspolymer umgesetzt. Dabei wird im Gegensatz zur Synthese des Kenner-Linkers das Linkerfragment in einem Reaktionsgefäß in *situ* aktiviert und sofort mit dem polymeren Träger umgesetzt. Dieses Vorgehen kann die erwartungsgemäße Bildung eines intermolekularen Esters **18** zur Folge haben, welcher sich anhand IR-spektroskopischer Untersuchungen durch eine zusätzliche Bande bei 1765 cm^{-1} eindeutig nachweisen lässt. Eine nachgeschaltete quantitative Verseifung des unerwünschten Phenolesters mit Piperidin und anschließendes Waschen mit Salzsäure in DMF liefert aber schließlich den als Amid an Polystyren fixierten Linker **17** mit freien phenolischen OH-Gruppen. Die in Abbildung 8 skizzierte unerwünschte Nebenreaktion ist somit kontrollierbar und stellt kein weitergehendes Hemmnis dar.

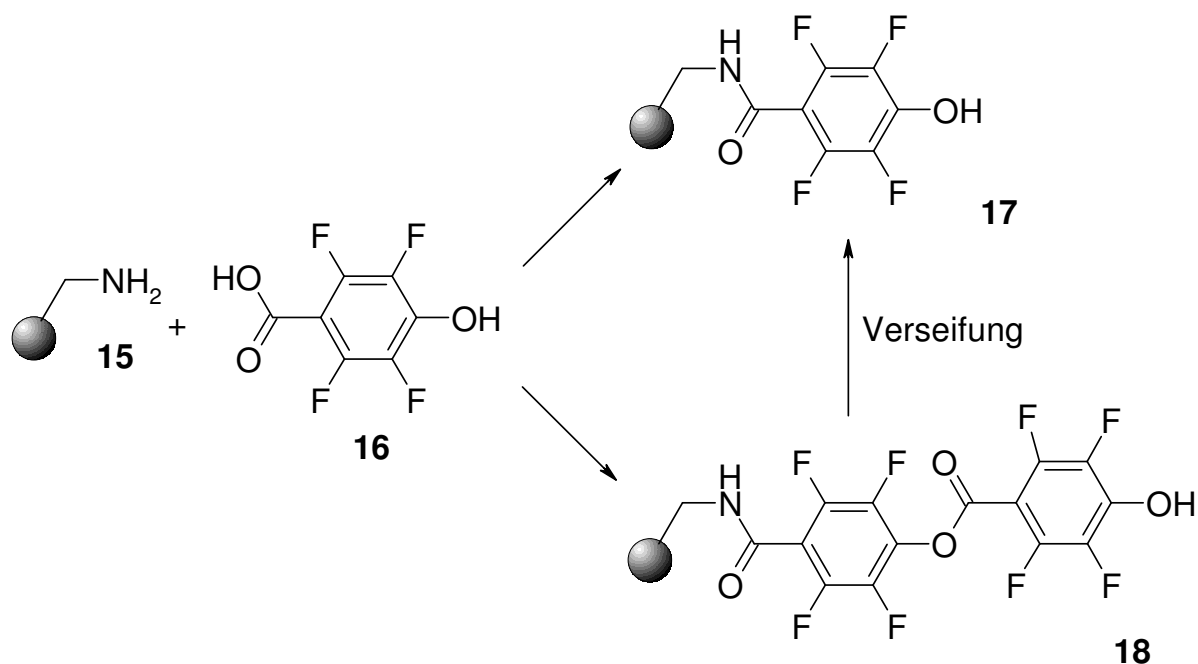


Abbildung 8: Nebenreaktion bei der Beladung von aminomethyliertem Polystyren mit 4-Hydroxy-2,3,5,6-tetrafluorbenzoesäure (**16**), **18** reagiert nach Verseifung zu **17** (**18**: Unerwünschter Phenolester).

Die Praxis zeigte allerdings, dass die quantitative Beladung von aminomethyliertem Polystyren (**15**) zu **17** problematisch ist. Zu kurze Reaktionszeiten haben unbefriedigende Beladungsgrade zur Folge, zu lange Reaktionszeiten führen, neben den unnötig langen Wartezeiten, häufig zu qualitativ minderwertigen polymeren Trägern. Um auch hier eine kontinuierliche *On-bead* Reaktionskontrolle, also eine Möglichkeit der visuellen Indikation des Endpunktes der Reaktion, zur Verfügung zu haben, wurde erstmals im Rahmen dieser Arbeit der Indikator Bromphenolblau in Kombination mit einem phenolischem Linker dem vorgequollenen Harz zu Beginn der Kupplungsreaktion hinzugefügt³⁹. Durch diesen Zusatz von Bromphenolblau kann zu Beginn der Reaktion eine intensive Blau-Färbung der Suspension beobachtet werden. Nachdem alle Aminogruppen des Polymers acyliert, und somit nicht mehr basisch sind, ändert sich die Farbe langsam von grün zu gelb. An diesem Punkt kann von einer Abwesenheit freier Aminofunktionalitäten in der Suspension ausgegangen werden und somit sehr einfach auf die gewünschte quantitative Beladung des Polymers geschlossen werden (Abbildung 9).

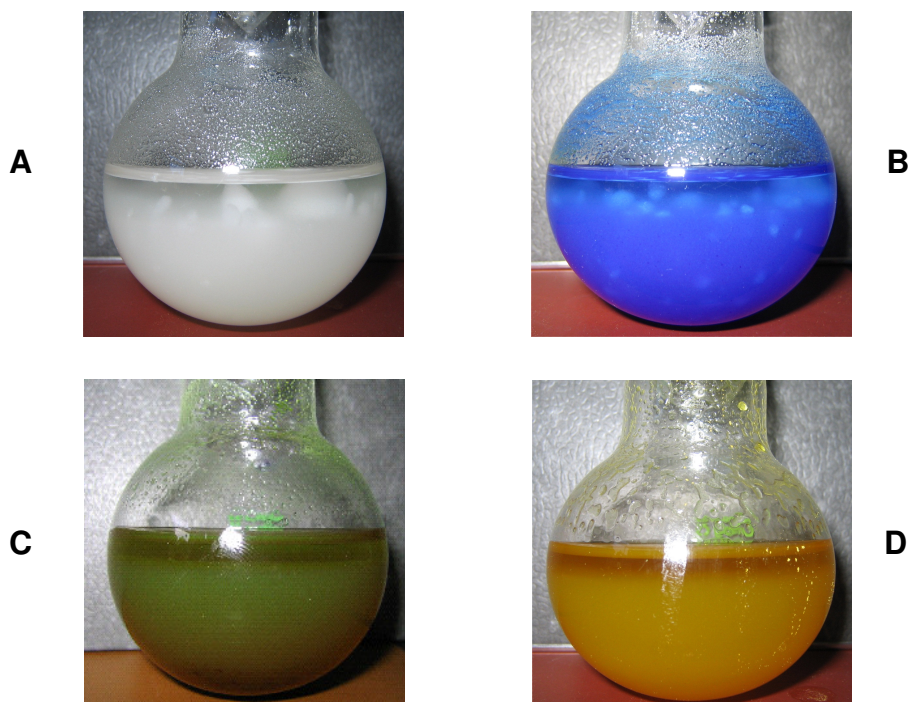


Abbildung 9: *On-bead* Reaktionskontrolle durch Zugabe von Bromphenolblau (Bild **A**: Aminomethyliertes Polystyren in THF; Bild **B**: Unmittelbar nach Zugabe von Bromphenolblau zu Beginn der Kupplungsreaktion; Bild **C**: Nicht-quantitative Beladung des Polymers im Laufe der Kupplungsreaktion; Bild **D**: Quantitative Beladung des polymeren Trägers mit dem Linkermolekül).

Eine Verankerung von Carbonsäuren an das so erhaltene Harz kann durch Behandlung mit aktivierten Carbonsäurederivaten herbeigeführt werden. Hierzu finden Carbonsäureester, Carbonsäurehalogenide, Anhydride und *O*-Acylharnstoffe Verwendung, wobei die beiden letzteren Derivate auf Grund von quantitativen Beladungen nach bereits der ersten Umsetzung vorzuziehen sind und daher im Rahmen dieser Arbeit ausschließlich zur Anwendung kamen. Zur Aktivierung werden Carbonsäuren mit DIC versetzt und über die korrespondierenden Anhydride (wenn eine Umsetzung 2:1 stattfindet) bzw. *O*-Acylharnstoffe (bei entsprechender 1:1 Umsetzung) in Anwesenheit katalytischer Mengen DMAP und DIPEA als Hilfsbase an das Harz gekuppelt. Die Kontrolle dieser Umsetzung kann auf dieser Stufe wegen der erfolgten Zugabe der Hilfsbase nicht mit einem Säure-Base-Indikator erfolgen. Die Reaktion wird nach 24 Stunden beendet. Das Harz wird gewaschen und das erhaltene polymergebundene Derivat, um längere Lagerungszeiten zu ermöglichen, getrocknet.

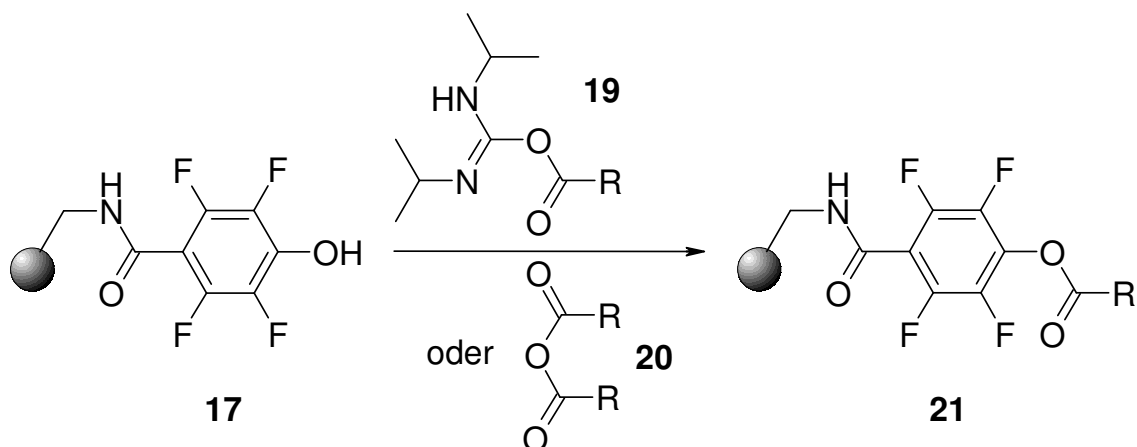


Abbildung 10: Beladung des *Couple&release*-Linkers mit aktivierten Carbonsäurederivaten.

Um den Erfolg der Reaktion zu kontrollieren, kann eine Wägung des Harzes, allerdings nur bei großen Gewichtsveränderungen, eine Aussage über die Vorgänge auf dem Polymer geben. Zusätzlich bietet sich eine Aufnahme von IR-Spektren aus Presslingen von zerriebenen Polymerpartikeln in Kaliumbromid zur Beurteilung des Reaktionsverlaufs an, da im Zuge dieser Reaktion die neu entstandene Esterbindung bei einer Wellenzahl von ca. 1700 cm^{-1} zu einem deutlichen und aussagekräftigen Signal führt.



3. Synthese und biologische Evaluation von 5'-Amido- N^6 -disubstituierten Adenosinderivaten

3.1 Einleitung

Das in biologischen Systemen ubiquitär präsente Nukleosid Adenosin spielt eine zentrale Rolle bei einer Vielzahl physiologischer Prozesse⁴⁰⁻⁴². Einerseits greift Adenosin selbst über spezielle Adenosinrezeptoren direkt in die Regulation von Zellfunktionen ein, andererseits nimmt Adenosin als Partialstruktur von Coenzymen wie Nikotinadenindinukleotid (NAD^+) und als substantieller Bestandteil Adenin-haltiger Nukleotide an der Proteinbiosynthese und der Speicherung von Erbinformationen teil. Diese umfangreiche Präsenz des Adenosinmotivs in biologischen Systemen bietet diverse Ansatzpunkte zur Therapie zahlreicher Erkrankungen, birgt aber zugleich auch das Risiko durch die starke Verbreitung von Adenosinbindungsstellen multiple Wechselwirkungen⁴³⁻⁴⁵ auszulösen. Eine unspezifische Toxizität lässt sich vermeiden durch Gewinnung erhöhter Selektivität hinsichtlich gewünschter Aktivitäten des Adenosinmoleküls. Eine gezielte Verfremdung des Ausgangsmotivs Adenosin ist aus diesem Grunde notwendig.

Als strategische Grundlage zur selektiven Bekämpfung von Tropenkrankheiten bietet sich die Unfähigkeit einiger parasitärer Protozoen, wie *Plasmodium falciparum* und *Trypanosoma brucei* ssp., zur de novo-Synthese von Purinbausteinen wie Adenosin an. Diese Schwäche zwingt derartige Erreger zur aktiven Aufnahme von

Adenosin aus der Umgebung über spezielle Purintransporter-Proteine^{11-13, 46, 47}. Adenosin imitierende Substanzen können vom Parasiten aufgenommen und gezielt in ihnen angereichert werden, ohne primär den Wirt zu schädigen. Um gefürchtete Resistenzentwicklungen zu vermeiden, geht der Trend zur Entwicklung von Arzneistoffkandidaten mit mehreren Angriffspunkten im Erreger. Ein Überleben des Erregers ist daher nur durch die nahezu zeitgleiche Mutation mehrerer Zielstrukturen möglich. Aus dieser Perspektive heraus wird deutlich, dass Adenosin eine vielversprechende Leitstruktur für die Entwicklung potentieller bioaktiver Moleküle (neuer anti-Malaria-Wirkstoffe) repräsentiert. Eine gezielte schrittweise Verfremdung dieser molekularen Plattform bietet sich daher an.

Das Adenosinmolekül besteht aus der Pentaufuranose Ribose, die β -glykosidisch mit dem N^9 -Atom des anellierten Heterocyclus 6-Aminopurin verknüpft ist.

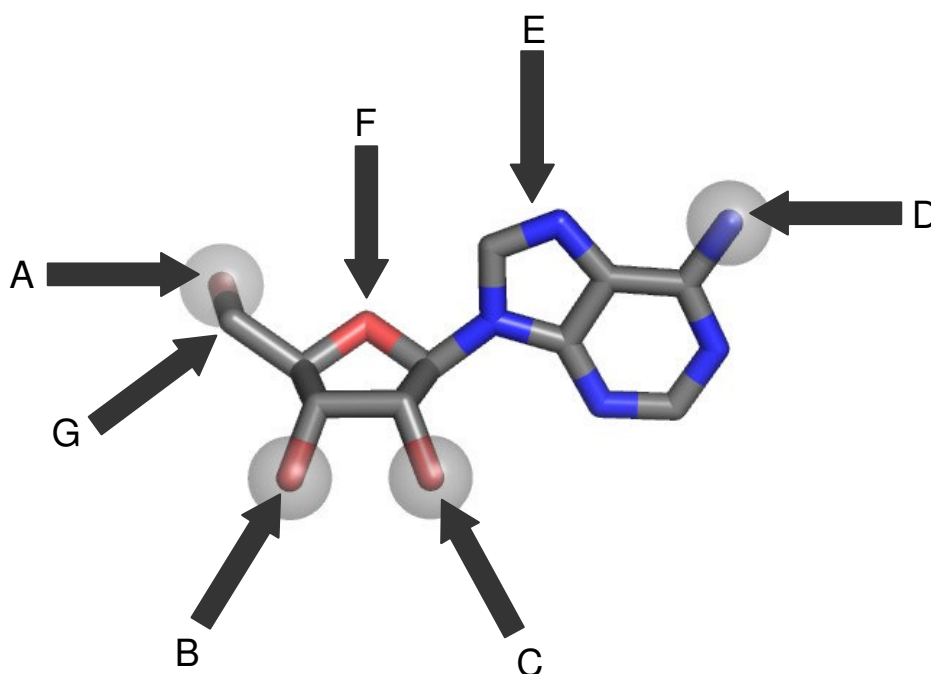


Abbildung 11: Modifikationsmöglichkeiten am Adenosinskelett.

Eine Derivatisierung des Adenosingerüsts ist in den Positionen **A-G** vorstellbar. Durch Anfügen von Substituenten an die alkoholischen Funktionen in 2'-, 3'- und 5'-Position (**A-C**) wird eine Etherbindung oder eine Esterbrücke geknüpft, die allerdings den Verlust der Wasserstoffbrückendonorfunktionalität mit sich bringt. Dieser Verlust würde das Risiko einer ungünstigen Wechselwirkung mit peptidischen Wasserstoffbrückenbindungsakzeptoren in Bindungstaschen für eine potentielle Zielstruktur in einem biologischen System erhöhen. Um dieses Defizit zu umgehen werden in dieser Arbeit bei allen erschlossenen strukturellen Modifikationen die Hydroxylgruppen in **A** durch Aminogruppen ersetzt, so dass eine Amidosubstitution ermöglicht wird. Dies führt zum Erhalt der Wasserstoffbrückeneigenschaften der ursprünglich präsenten OH-Gruppe. Ferner liefert die Amidosubstitution stabilere

Produkte als eine mögliche Veresterung und lässt sich unter vergleichsweise milden Reaktionsbedingungen erzielen. Eine Ergänzung der primären Aminogruppe in N^6 -Position (**D**) mit Substituenten ebenso wie der Austausch gegen andere Heteroatome wie Sauerstoff oder Halogene oder ein Kohlenstoffatom ist durchführbar. Bezüglich des heterocyclischen Systems (**E**) ist eine Modifikation durch Ersatz oder Verschiebung der N-Atome beider Ringe und/oder Anfügen von Substituenten realisierbar. Das zentrale Tetrahydrofuranerüst (**F**) kann durch verwandte Heterocyclen oder Cyclopentan ausgetauscht werden. Dies allerdings hat dramatische Veränderungen zur Folge, da die Vorzugskonformation und Fixierung des Ringes deutlich verändert werden würde und so die resultierende räumliche Stellung der Substituenten kaum noch Ähnlichkeiten zum Ausgangstemplat Adenosin zeigt. Eine weitere ausführbare Modifikation des Adenosinskeletts wäre neben der Substitution der Methylengruppe (**G**) durch Alkylreste oder Halogene wie zum Beispiel Fluor, eine Oxidation der primären Alkoholgruppe zur Carbonsäure.

Variationen der Stereochemie am Tetrahydrofuranring oder die Insertion verbrückender Elemente bzw. Änderungen der Rigidität sind ebenfalls möglich. Die „molekulare Ähnlichkeit“ resultierender Derivate ist allerdings nur noch eingeschränkt gegeben und ein Erkennen dieses Substrates seitens des biologischen Zielsystems als Adenosin-ähnlichen Baustein ist damit fraglich.

Die Variationen nach **A-D** ermöglichen eine gezielte Erzeugung molekularer Diversität durch die oben aufgeführten strukturellen Änderungen und stellen so einen vielversprechenden Ansatz für die Auffindung von Verbindungen mit erwünschter biologischer Aktivität dar. Die Modifikationen nach **E-G** dagegen bieten sich vielmehr für eine spätere Stufe der Optimierung und Überprüfung eines Pharmakophormodells an. Aus dieser Erkenntnis heraus wurden im Rahmen dieser Arbeit eine Reihe mehrfach substituierten 5'-Amido-5'-desoxyadenosinderivaten her- und anschließend zur Untersuchung auf biologische Aktivität bereitgestellt.

3.2 Synthesekonzept

Angestrebt wurde die Bereitstellung einer Substanzbibliothek von N^6 -substituierten 5'-Amido-5'-desoxyadenosinderivaten ausgehend von den korrespondierenden 5'-Amino-5'-desoxyadenosinen mit Hilfe einer konvergenten Synthesestrategie. Dabei wurden parallel zwei Synthesestränge durchlaufen. Einerseits erfolgte der Aufbau der hier benötigten und hergestellten Adenosin-abgeleiteten Amino-Template durch Chiral-Pool-Synthese in Lösung. Andererseits wurden die benötigten Acylkomponenten durch eine reaktive Bindung an einem polymeren Träger fixiert und damit zu polymergebundenen Reagenzien umgesetzt. Abschließend erfolgte die Übertragung der Acylkomponenten auf die Amino-Template. Hier wurde der bereits vorgestellte Kupplungs- und Freisetzungslinker 4-Hydroxy-2,3,5,6-tetrafluorbenzoesäure³⁸ verwendet, so dass vorgeschaltete zeitraubende Aktivierungs-, und daraus resultierende zusätzliche Waschschrte, entfallen konnten (vgl. Kapitel 2). Es wurden

demnach polymergebundene Reaktionskomponenten im Sinne einer PASP-Synthese verwendet, ohne intermediär modifizierte polymergebundene Zwischenprodukte zu erzeugen. Auf diese Art und Weise konnten zwei Diversitätselemente in die Adenosinleitstruktur eingeführt werden. Einerseits in C6-Position verschiedene *N*-Alkylsubstituenten durch etablierte Syntheseoperationen in Lösung, und andererseits sukzessive an der 5'-Position zahlreiche unterschiedliche Amidofunktionalitäten mit Hilfe polymergestützter Acylierungsreagenzien. Durch diese Strategie konnte der Substanzbedarf an wertvollem und verhältnismäßig aufwändig herzustellendem Amino-Templat auf ein Minimum reduziert werden, da bei dem in der Synthesesequenz letzten Schritt, der Übertragung der Acylkomponente, im Regelfall von quantitativen Umsetzungen ausgegangen werden konnte.

3.2.1 Synthese der *N*⁶-substituierten 5'-Aminoadenosin-Template

Im Rahmen dieser Arbeit wurden insgesamt drei verschiedene Aminoadenosin-Template **I-III** hergestellt.

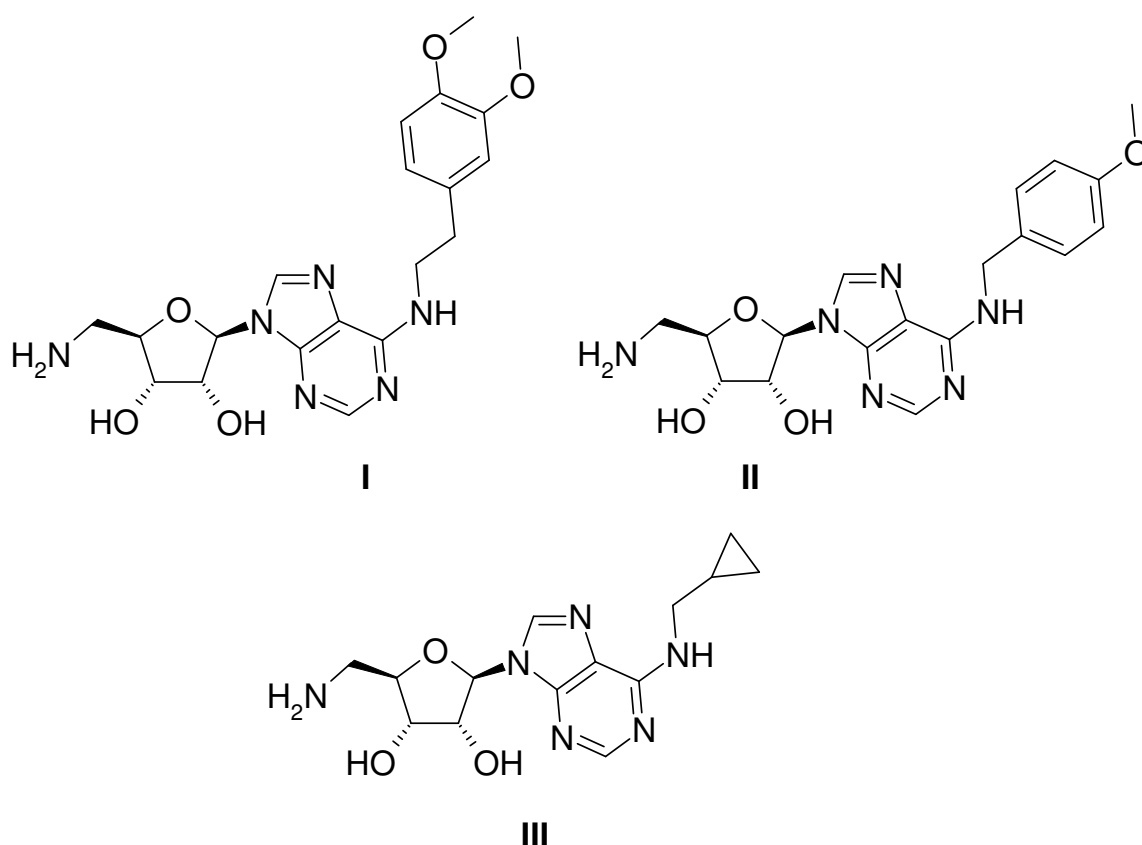


Abbildung 12: *N*⁶-Substituierte 5'-Amino-5'-desoxyadenosin-Template **I-III**.

6-Chlor-9-(β -D-ribofuranosyl)-9H-purin wird ausgehend von Inosin in drei Schritten in Analogie zu bekannten Literaturvorschriften⁴⁸ hergestellt. Dazu wird zu Beginn das preisgünstige Naturprodukt Inosin (**22**) in Acetanhydrid in den Positionen 2', 3' und 5' simultan geschützt. Nach Umsetzung des 2',3',5'-Tri-*O*-acetyl-inosins (**23**) zum 6-Chlor-9-(2',3',5'-tri-*O*-acetyl- β -D-ribofuranosyl)-9H-purin (**24**) mittels Thionylchlorid, werden die Schutzgruppen durch methanolische Ammoniaklösung entfernt. Anschließend kann durch nukleophile Substitution des Chloratoms in 6-Position der gewünschte *N*-Alkylsubstituent eingeführt werden. Dabei wird das 6-Chloradenosin mit einem großen Überschuss des jeweiligen Amins versetzt, um das Entstehen des zu erwartenden Bisadenosylderivats zu verhindern.

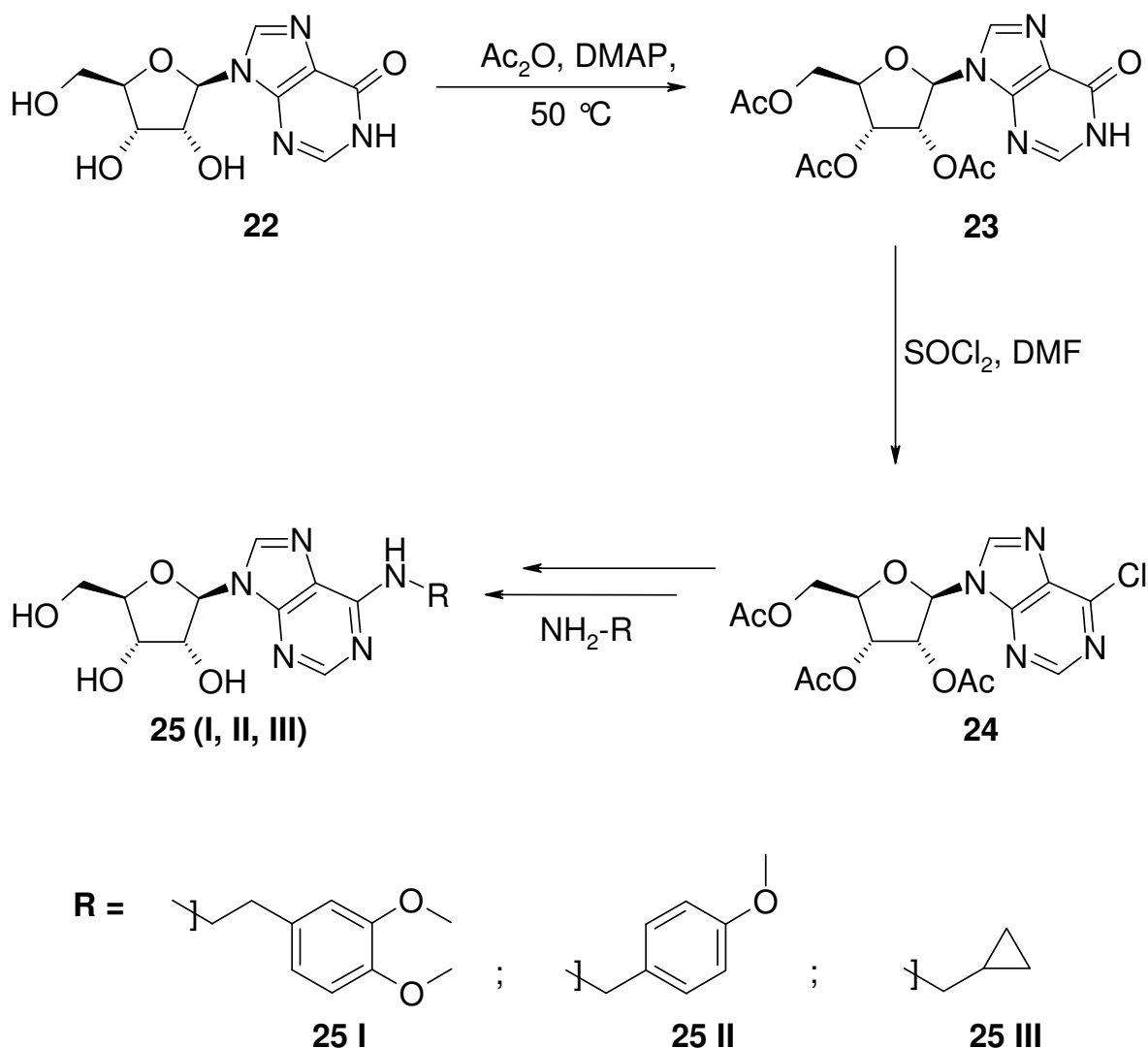


Abbildung 13: Synthese von 6-Chlor-9-(β -D-ribofuranosyl)-9H-purin nach Zhao⁴⁸ und Darstellung der *N*-substituierten Adenosinderivate **25I-III**.

Die Einführung der 5'-Aminogruppe erfolgt durch eine chemoselektive Mitsunobu-Reaktion an der 5'-OH-Gruppe⁴⁹ unter Standardbedingungen, ohne dass hier weitere

Schutzgruppenoperationen notwendig sind. Eine anschließende Methylaminolyse bei Raumtemperatur führt zur Abspaltung des Phthaloylrests und somit zur Freisetzung der primären Aminofunktion (**I**, **II**, **III**). Die abschließende Aufreinigung durch eine säulenchromatographische Trennung über einen stark basischen Ionenaustauscher führt schließlich zu den gewünschten Templaten **I-III**.

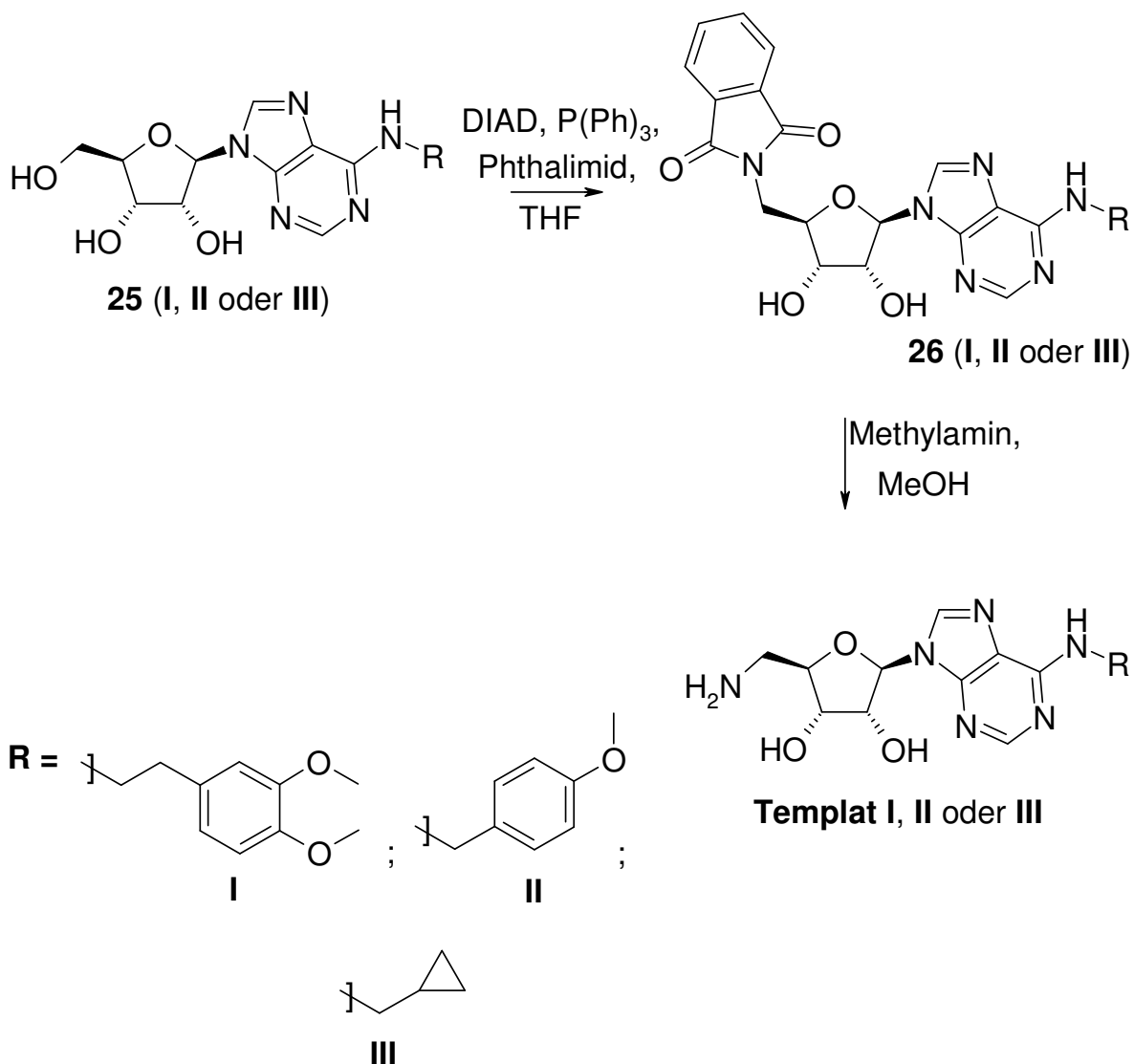


Abbildung 14: Einführung einer Aminofunktion in 5'-Position des Adenosinmoleküls.

3.2.2 Acylierung der *N*⁶-substituierten 5'-Aminoadenosinderivate

Parallel zur Synthese der Amino-Templates wurden die polymergebundenen Acylierungsreagenzien wie bereits in KAPITEL 2 beschrieben hergestellt.

Die so erhaltenen polymergebundenen Carbonsäureäquivalente konnten anschließend im Überschuss zu den einzelnen Aminoadenosin-Templaten gegeben

und diese so quantitativ und chemoselektiv zu den entsprechenden N^6 -substituierten 5'-Amido-5'-desoxyadenosinen **27-56** umgesetzt werden. Der Überschuss an polymergebundenen Acylierungsreagenz konnte durch einfache Filtration über eine Glasfilterfritte abgetrennt werden. Nach Entfernen des flüchtigen Lösungsmittels wurden die entsprechenden Amide als Produkte erhalten und routinemäßig über SPE-Kartuschen gegeben oder mittels MPLC aufgereinigt, um eventuell anfallende Verunreinigungen wie Reagenzienreste, Salze oder Bruchstücke des polymeren Trägers zu entfernen⁵⁰. Dabei konnten die Produkte in Ausbeuten von 65-100% und 93-100% Reinheit erhalten werden.

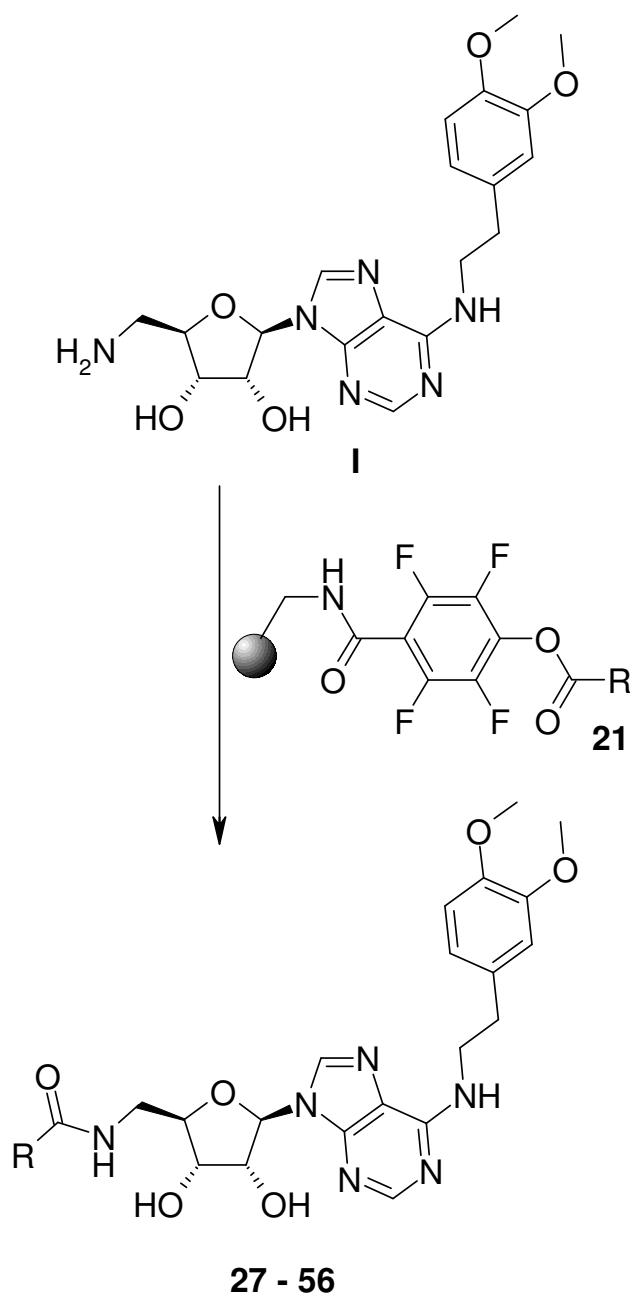


Abbildung 15: Exemplarische Darstellung der PASP-Synthese von N^6 -substituierten 5'-Amido-5'-desoxyadenosinen durch Acylierung von Templat **I** mit Hilfe eines *Couple&release*-Linkers.

Basierend auf den Templaten **I**, **II** und **III** konnte durch diesen parallelsynthetischen Ansatz eine Serie von N^6 -substituierten 5'-Amido-5'-desoxyadenosinderivaten gewonnen werden.

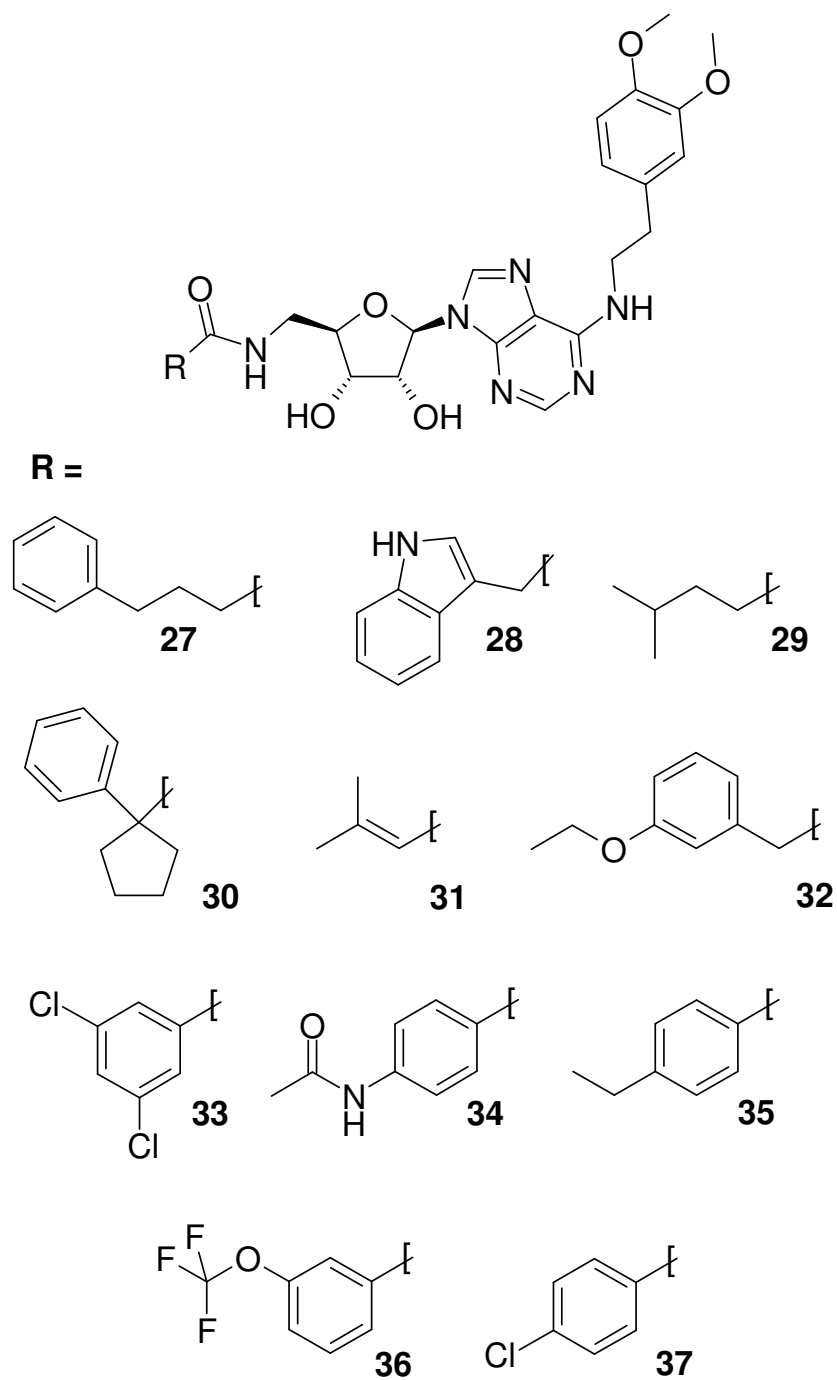


Abbildung 16: Acylierungsprodukte auf Basis von Templat I.

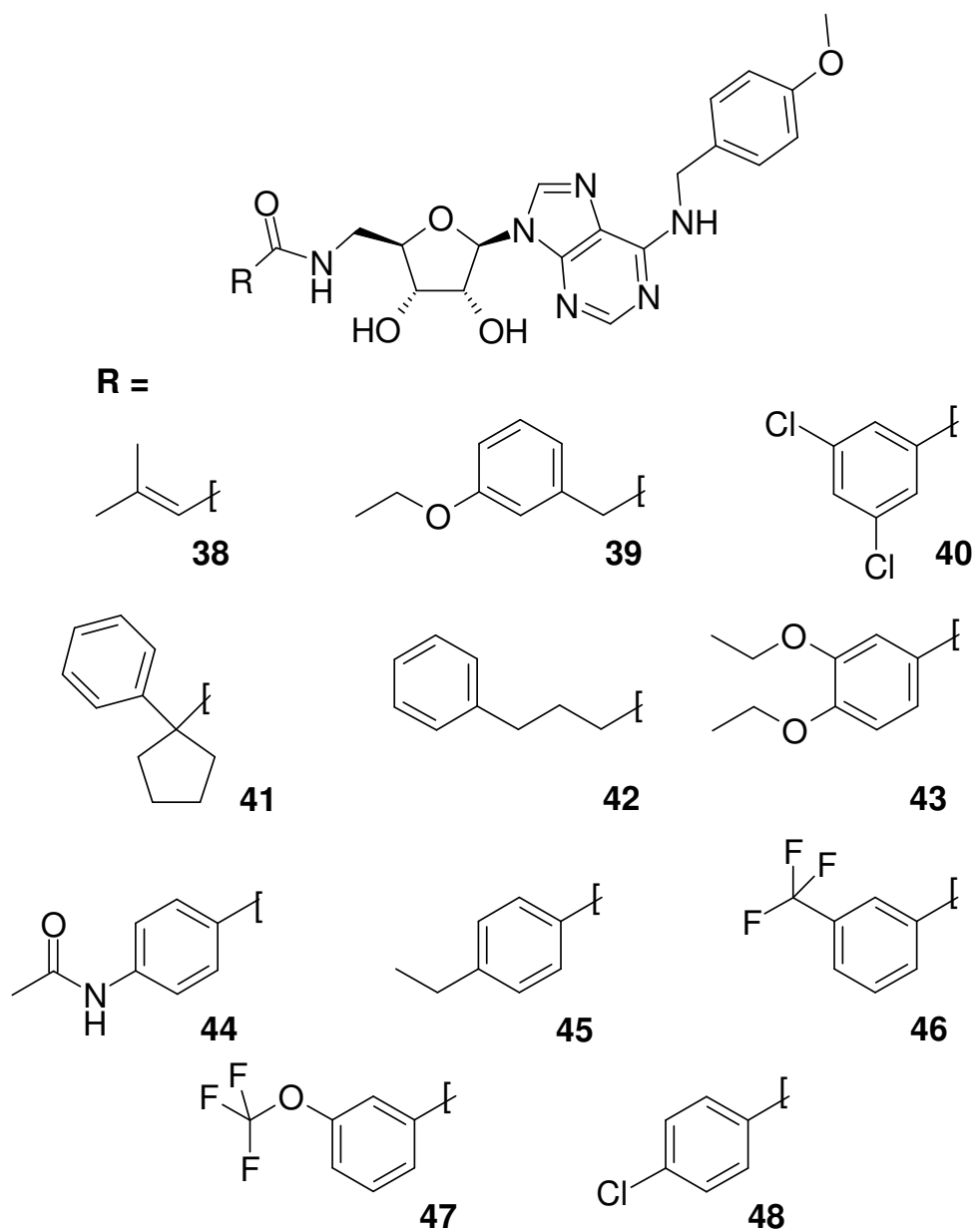


Abbildung 17: Acylierungsprodukte auf Basis von Templat II.

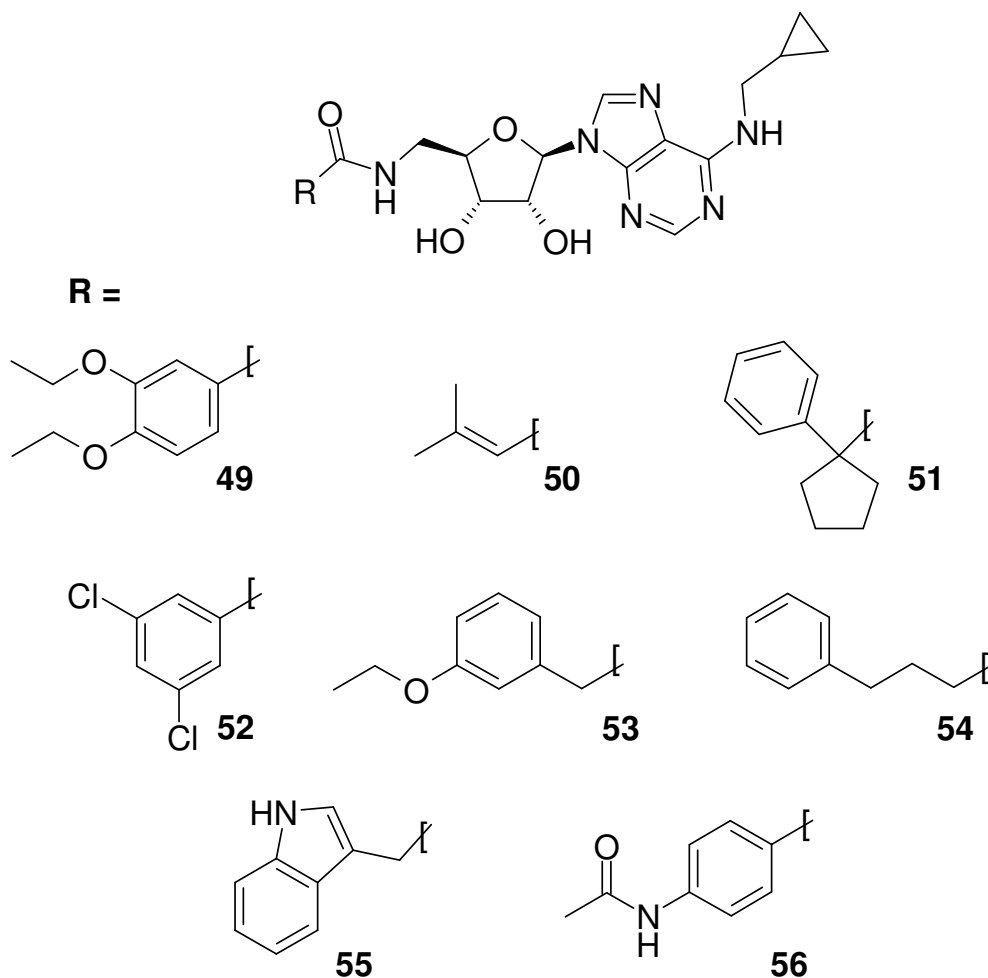


Abbildung 18: Acylierungsprodukte auf Basis von Templat III.

Um sicherzustellen, dass die gewonnene Substanzbibliothek auch den allgemein anerkannten Qualitätsstandards für parallelsynthetische Ansätze entspricht (d.h. mindestens 80 % der Verbindungen weisen eine Reinheit größer 80 % auf, wobei 5 % aber mind. 20 der Verbindungen näher analysiert werden müssen)⁵¹ wurden alle Proben per HPLC untersucht. Dabei zeigte sich, dass alle Proben mit einer relativen Reinheit von über 94 % weit über den geforderten 80 % lagen und somit für eine biologische Testung zur Verfügung gestellt werden konnten.

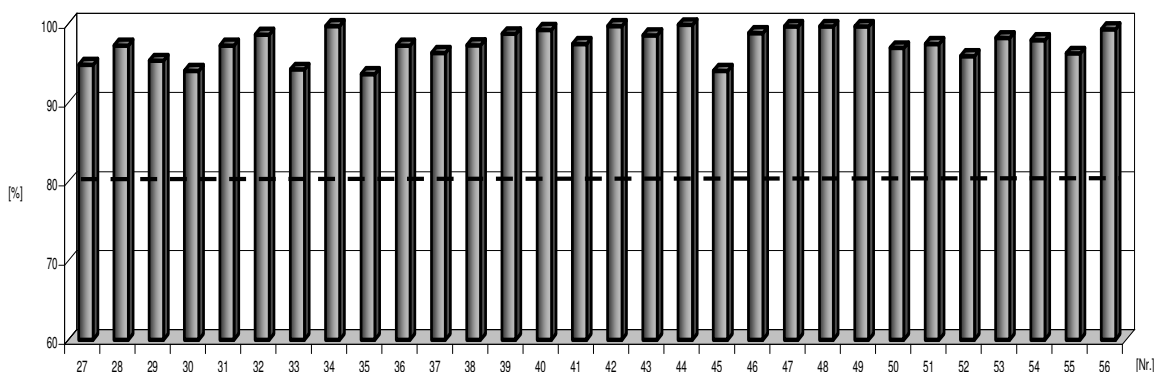


Abbildung 19: Relative Reinheiten [%] bei einer Messwellenlänge von 250 nm der Verbindungen **27-56** (die 80 % Grenze des geforderten Standards ist durch die schwarze Linie gekennzeichnet).

3.3 Biologische Evaluation

Alle *N*⁶-substituierten 5'-Amido-5'-desoxyadenosinderivate wurden am Schweizerischen Tropeninstitut auf ihre Aktivität gegenüber *Plasmodium falciparum* getestet. Grundlage war der Chloroquin- und Pyrimethamin-resistente K1-Stamm.

Nr.	IC ₅₀	Nr.	IC ₅₀
27	5,5	42	>10
28	6,2	43	>10
29	>10	44	>10
30	6,9	45	>10
31	>10	46	>10
32	>10	47	>10
33	>10	48	>10
34	>10	49	>10
35	>10	50	>10
36	>10	51	>10
37	>10	52	>10
38	>10	53	>10
39	>10	54	>10
40	>10	55	>10
41	>10	56	>10

Abbildung 20: Zusammenstellung der Ergebnisse der biologischen Testung (IC₅₀-Werte in µM) der Substanzbibliothek an *Plasmodium falciparum*, K1-Stamm.

Mit Hinblick auf die Arbeiten von Golisade et al.²⁸, Herforth et al.^{30, 52, 53} und Heidler⁵⁴ et al. wurde versucht, die Bedeutung der *N*⁶-Substitution des Adenosinkörpers näher zu beleuchten. Zwar konnte mit dem hier synthetisierten Substanzset keine Verbesserung der Aktivität im Vergleich zu anderen *N*⁶-substituierten Adenosinanaloga erzielt werden, allerdings zeigt dieser Befund zumindest, dass eine derartige Verfremdung per se nicht automatisch eine Aktivität am Erreger bedingt. Es ist somit anzunehmen, dass die Adenosin-imitierenden Substanzen tatsächlich an definierten Bindungsstellen am Erreger angreifen.

Im Vergleich zum hier verwendeten Standard Artemisinin ($IC_{50} = 0,0097 \mu M$) zeigen die meisten *N*⁶-substituierten Adenosinderivate eine Aktivität größer $10 \mu M$. Die von den Templaten **II** und **III** abgeleiteten Derivate mit einer 4-Methoxybenzyl-Gruppe (**38-48**), bzw. einer Cyclopropylmethyl-Gruppe (**49-56**) in *N*⁶-Position zeigen keine nennenswerten Aktivitäten. Dahingegen führt eine *N*⁶-Substitution mit 3,4-Dimethoxyphenylethylamin zu drei Derivaten (**27**, **28**, **30**), die zumindest eine Aktivität im einstelligen mikromolaren Bereich aufweisen.

Modifikationen in der Carboxamidregion scheinen keinen gravierenden Einfluss auf die Aktivität zu haben. Der limitierende Faktor für eine Aktivität im einstelligen mikromolaren Bereich wird durch den *N*⁶-Substituenten bestimmt. Essentiell erscheint hier wohl eine größere Distanz zwischen dem Purinring und dem lipophilen Rest, um mit Zielstrukturen oder Transportsysteme interagieren zu können. Wie in der Arbeit von Heidler⁵⁴ und Herforth⁵² beschrieben, reicht eine alleinige Substitution in *N*⁶-Position für eine hemmende Wirkung nicht aus, vice versa in 5'-Position. Große lipophile Ringe in dieser Position wie Naphthyl- und Biphenylsubstituenten führen zu ausgeprägterer Aktivität⁵².

Zudem konnte Heidler⁵⁴ zeigen, dass Verbindungen, die in 5'-Position einen substituierten Benzimidazolinonkörper aufweisen, zum Teil herausragende Aktivitäten ($IC_{50} = 0,003 \mu M$) zeigen, so dass diese Molekülregion im Fokus zukünftiger Synthesen stehen sollte.

In einem parallelen Screening wurden alle Verbindungen gegen *Trypanosoma brucei rhodesiense* getestet. Die Testergebnisse dieser Untersuchung sind in der folgenden Tabelle dargestellt.

Nr.	IC ₅₀	Nr.	IC ₅₀
27	24,3	42	19,7
28	28,9	43	80,6
29	35,9	44	118,8
30	24,5	45	33,3
31	81,9	46	38,1
32	57,0	47	31,3
33	18,9	48	26,8
34	>150	49	44,4
35	46,4	50	97,1
36	34,6	51	17,1
37	34,3	52	9,5
38	39,5	53	30,1
39	68,5	54	52,3
40	52,3	55	96,7
41	22,2	56	>150

Abbildung 21: IC₅₀-Werte [µM] der getesteten Adenosinderivate gegenüber *Trypanosoma brucei rhodesiense*.

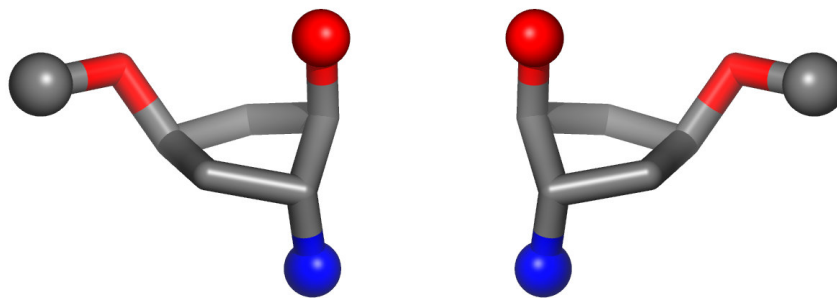
Auffallend war bei dieser Untersuchung, dass hier bei den aktivsten Hemmstoffen gegen *Plasmodium falciparum* keine vergleichbare Aktivität gegen *Trypanosoma brucei rhodesiense* zu verzeichnen war. In Relation zum Standard Melarsoprol (IC₅₀ = 1,3 µM) zeigen keine Substanzen überlegene Aktivitäten. Lediglich das Derivat **52** liegt mit einem IC₅₀-Wert von 9,5 µM im einstelligen mikromolaren Bereich. Die Einführung von Acetylphenylacetamid in 5'-Position (**34**, **44**, **56**) hingegen führt bei allen Templaten zu einer deutlichen Aktivitätsverminderung. Basierend auf diesem Ergebnis liegt die Synthese weiterer Derivate einerseits mit einer Dichlorbenzoesäure-Substitution in 5'-Position, andererseits auf Templat **III** auf der Hand.

Ein Screening der Verbindungen gegen *Trypanosoma cruzi* und *Leishmania donovani* erbrachte keine nennenswerten Ergebnisse.

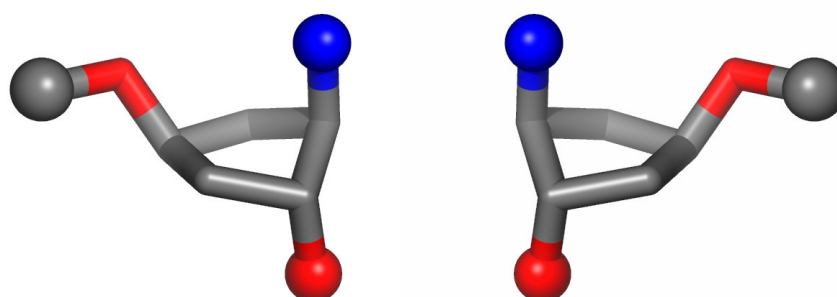
3.4 Fazit und Ausblick

Protozoenerkrankungen wie Malaria, die Schlaf- und Chagaskrankheit stellen mehr und mehr eine ernstzunehmende Gefahr dar, da sich Resistenzen gegen die heutigen Medikamente immer schneller und umfassender verbreiten, die Zahl der aus Asien importierten Infektionen anwächst und fehlerhafte oder ungenügende/nicht ausreichende Malariaphylaxe bzw. Behandlung immer häufiger vorkommen. Ausgehend von den hier dargestellten Ergebnissen ist die Annahme berechtigt, dass nicht generell substituierte Adenosinderivate unspezifische Hemmstoffe dieser Pathogene sind, sondern vielmehr nur Adenosinderivate mit einer optimierten Kombination aus N^6 - und 5'-Substitution eine ausreichende Aktivität gegen pathogene Protozoen aufweisen könnten. In Anbetracht dieser Tatsache sollten weitere zielgerichtete Synthesen angestrengt werden. Dazu bietet es sich an, weitere Derivate mit einem lipophilen, raumerfüllenden Substituenten in N^6 -Position, wie z.B. Biphenyl⁵²-, Naphthyl⁵²-, 4-Phenoxybenzyl⁵⁴- und 3,4-Dimethoxyphenylethylamin-Gruppen einzuführen, und diese mit Substituenten, z.B. basierend auf Benzimidazolinonen⁵⁴ in 5'-Position, zu kombinieren. Ein Schwerpunkt weiterer Untersuchungen sollte primär jedoch das Substitutionsmuster der 5'-Position näher beleuchten, wobei sich aus der Zusammenschau veröffentlichter Arbeiten ableiten lässt, dass diese Position mit umfassenden komplexen Gruppen versehen werden sollte, um eine möglichst gute Aktivität gegen *Plasmodium falciparum* aufweisen zu können.

Zudem bieten sich alternative Anknüpfungsfunktionalitäten wie inverse Amide, substituierte Harnstoffe, Carbamate und Sulfonamide an, die vorliegenden Struktur-Aktivitäts-Beziehungen näher zu beleuchten.



4. Synthese von Amino-2,4-dihydroxy-cyclopentanderivaten



4.1 Einleitung

Durch die Entdeckung, Klonierung und Lokalisation von Endocannabinoidrezeptoren in den 90er-Jahren und der Identifizierung ihrer endogenen Liganden konnte bewiesen werden, dass das Endocannabinoidsystem ein physiologisches Regulatorsystem im Nerven- und Immunsystem ist. Es ist darüber hinaus beteiligt an der Regulation der Proliferation, des Zelltods und des Körpergewichts sowie des Glucose- und des Lipidstoffwechsels.

Bisher wurden zwei Cannabinoid-Rezeptoren (CB₁ und CB₂) identifiziert, wobei 1991 erstmals ein menschlicher CB₁-Rezeptor von Matsuda et al.⁵⁵ kloniert werden konnte. CB₁-Rezeptoren werden in spezifischen Hirnarealen (Cerebellum, Hippokampus und Basalganglien) exprimiert, finden sich aber auch in vielen peripheren Organen und Geweben wie in Fettgewebe, Herz, endokrinen Drüsen und Teilen des Gastrointestinaltrakts. Im Jahr 1993 schließlich führten Munro et al.⁵⁶ die Klonierung von CB₂-Rezeptoren erfolgreich durch, die hauptsächlich auf Zellen des Immunsystems nachzuweisen sind und dementsprechend an zahlreichen Immunreaktionen beteiligt sind⁵⁷.

Beide Rezeptoren gehören zu der Gruppe der G-Protein gekoppelten Rezeptoren und sind über inhibitorische G-Proteine an die Adenylatcyclase gekoppelt. Als endogene, CB₁- und CB₂-Rezeptoren aktivierende Liganden wurden *N*-Arachidonylethanolamin (Anandamid, AEA)⁵⁸ und 2-Arachidonoylglycerol (2-AG)^{59, 60} erfasst. Der Cannabis-Inhaltsstoff Delta-9-Tetrahydrocannabinol ist dagegen ein partieller Agonist an beiden Rezeptoren. Weitere identifizierte Endocannabinoide sind: 2-Arachidonoylglycerylether (2-AGE, Noladin)^{61, 62}, *O*-Arachidonylethanolamin (Virodhamine)⁶³ und *N*-Arachidonoyldopamin (NADA)⁶⁴.

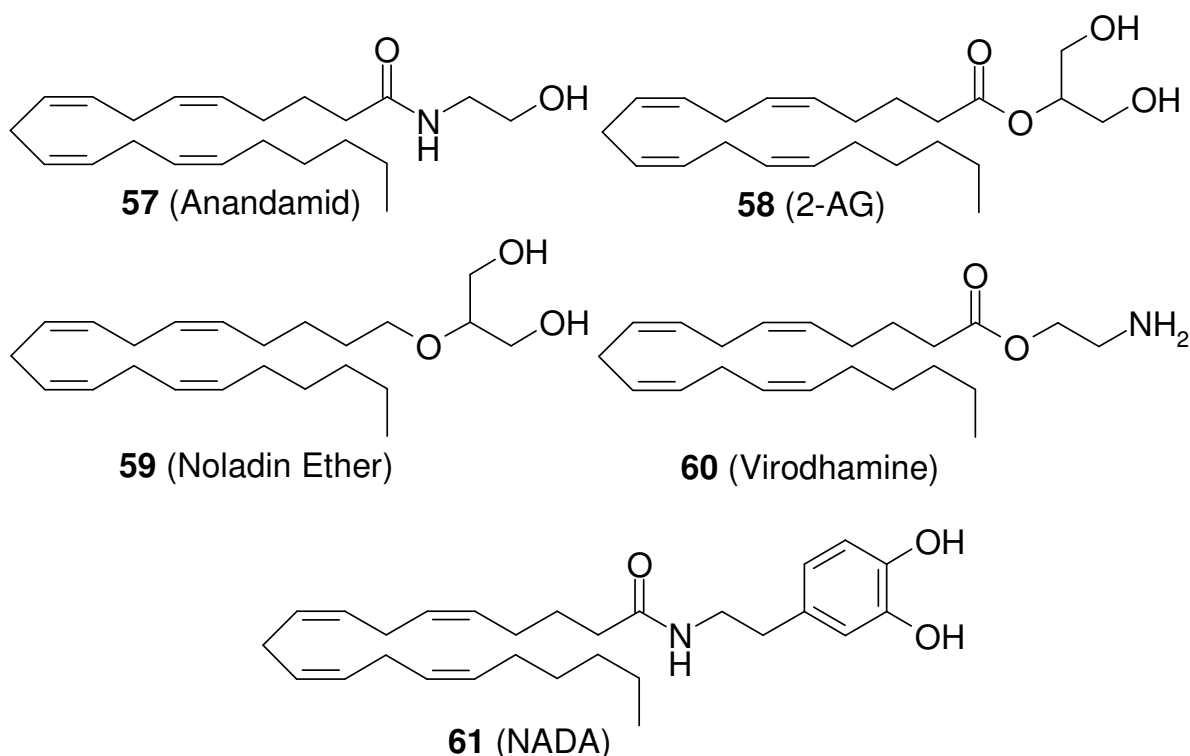


Abbildung 22: Beispiele endogener Cannabinoide.

Die Endocannabinoide fungieren als Neurotransmitter⁶⁵. Im Tierexperiment ähneln ihre Wirkungen denen von Delta-9-Tetrahydrocannabinol (Δ 9-THC). Endocannabinoide sind im ZNS an vielen physiologischen Prozessen wie Motorik, Emotion, Appetitregulation, Nahrungsaufnahme und Schmerzregulation beteiligt.

Das pharmakologische Profil der Cannabinoide umfasst eine große Bandbreite an potentiellen Indikationsgebieten. Gesichert ist, dass Cannabinoide zur Behandlung von Übelkeit, Erbrechen und Kachexie bei Tumor- und HIV-Patienten eingesetzt werden können (Marinol®). Darüber hinaus kann bei der multiplen Sklerose⁶⁶ das beeinträchtigte motorische System (Tremor und Spastik)⁶⁷⁻⁶⁹ und die Schmerzweiterleitung erfolgreich therapiert werden. Ferner gibt es Hinweise, dass pathologische Schmerzzustände und bestimmte Formen der Bewegungsstörungen (z.B. Tourette-Syndrom)⁷⁰ mit Hilfe der Cannabinoide behandelt werden können.

Anandamid (AEA) wurde 1992 von Devane et al.⁵⁸ als erstes endogenes Cannabinoid im Gehirn von Schweinen gefunden. AEA aktiviert CB₁- und CB₂-Rezeptoren und ist außerdem ein voller Agonist an Typ-1-Vanilloidrezeptoren⁷¹, die an der Regulation der Schmerzwahrnehmung beteiligt sind. AEA weist daher wie Capsaicin eine entzündungs-, und schmerzlindernde Wirkung auf⁷². Auf Grund der noch undurchsichtigen Signaltransduktion von Anandamid sind zweifelsohne weitere, detaillierte Untersuchungen notwendig, um den exakten Mechanismus der AEA-induzierten Signalverarbeitung aufzuklären.

Die Endocannabinoide werden nicht wie die meisten Neurotransmitter (Adrenalin, Noradrenalin, Dopamin, Serotonin) in Vesikeln gespeichert und in den synaptischen Spalt entlassen, sondern werden bei Bedarf durch Depolarisation postsynaptischer Neurone und dem dadurch bedingten Calciumeinstrom in die Zelle in der Zellmembran neu biosynthetisiert. Dabei initiiert der Calciumeinstrom die Synthese von AEA und 2-AG aus Lipiden der Plasmamembran⁷³, bzw. forciert die anschließende Freisetzung in den synaptischen Spalt.

Im Einzelnen entsteht durch Spaltung des Lipid-Precursors *N*-Arachidonylphosphatidylethanolamin (NAPE) durch Phospholipase D Anandamid^{74, 75}. 2-Arachidonyl-ethylglycerol wird durch Spaltung von Diacylglycerol durch Diacylglycerollipase gewonnen. AEA und 2-AG werden von vielen Zellen metabolisiert. Sie unterliegen einer depolarisationsinduzierten Freisetzung und werden rasch aus dem Extrazellularraum entfernt und abgebaut. AEA wird durch die Fettsäureamidhydrolase (FAAH) abgebaut^{76, 77}, welche im ZNS vorwiegend in den Nervenzellen vorhanden ist, 2-AG durch eine Monoglyceridlipase. Durch die Metabolisierung werden beide Endocannabinoide zu weiteren ebenfalls biologisch aktiven Substanzen abgebaut. So entsteht zum Beispiel aus 2-AG beim Abbau Arachidonsäure⁶⁵. Bei der Verstoffwechslung von AEA, dem Ethanolamid der Arachidonsäure, entstehen durch die Cyclooxygenase (COX) potente Gewebshormone (Prostaglandine, Leukotriene). Diese Metabolite stellen proinflammatorische Mediatoren dar. Zum Abbau von Anandamid muss dieses zuerst in FAAH-enhaltende Zellen aufgenommen werden. Ein vielversprechender Ansatz zur Entwicklung neuer Arzneistoffe hinsichtlich der analgetischen Wirkung von AEA bzw. der Blockade der FAAH wird von der Arbeitsgruppe von Fowler untersucht und in diesem Kapitel im Abschnitt 4.2.2 weiter ausgeführt.

Die Existenz der hierfür benötigten Transporter wird kontrovers diskutiert.

Es besteht daher ein erhebliches experimentelles und medizinisches Interesse, den Mechanismus des Anandamid-Transports zu verstehen, um schließlich biologische aktive Substanzen zu entwickeln, die die pharmakologischen Wirkungen von AEA verlängern. Insbesondere die antinozizeptiven, hypothermischen und hypotensiven Eigenschaften^{78, 79} von AEA sind hier von Interesse.

Verschiedene Theorien werden zum AEA-Durchtritt durch die Membran aufgestellt. Einerseits wird vermutet, dass der AEA-Transport lediglich durch einfache Diffusion erfolgt. Treibende Kraft ist hierbei ein Konzentrationsgradient zwischen Extra- und Intrazellularraum (vgl. Abb. 23).

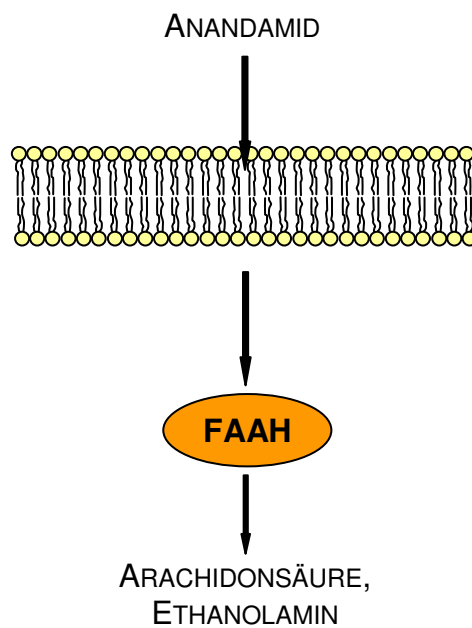


Abbildung 23: Diffusionskontrollierter AEA-Transport.

Andererseits besteht die Vermutung, dass die AEA-Aufnahme in FAAH enthaltenden Kompartimenten durch einen endocytotischen Prozess erfolgt ⁸⁰. Hierbei wird das AEA durch Einstülpung der Oberflächenmembran vesikulär eingeschlossen.

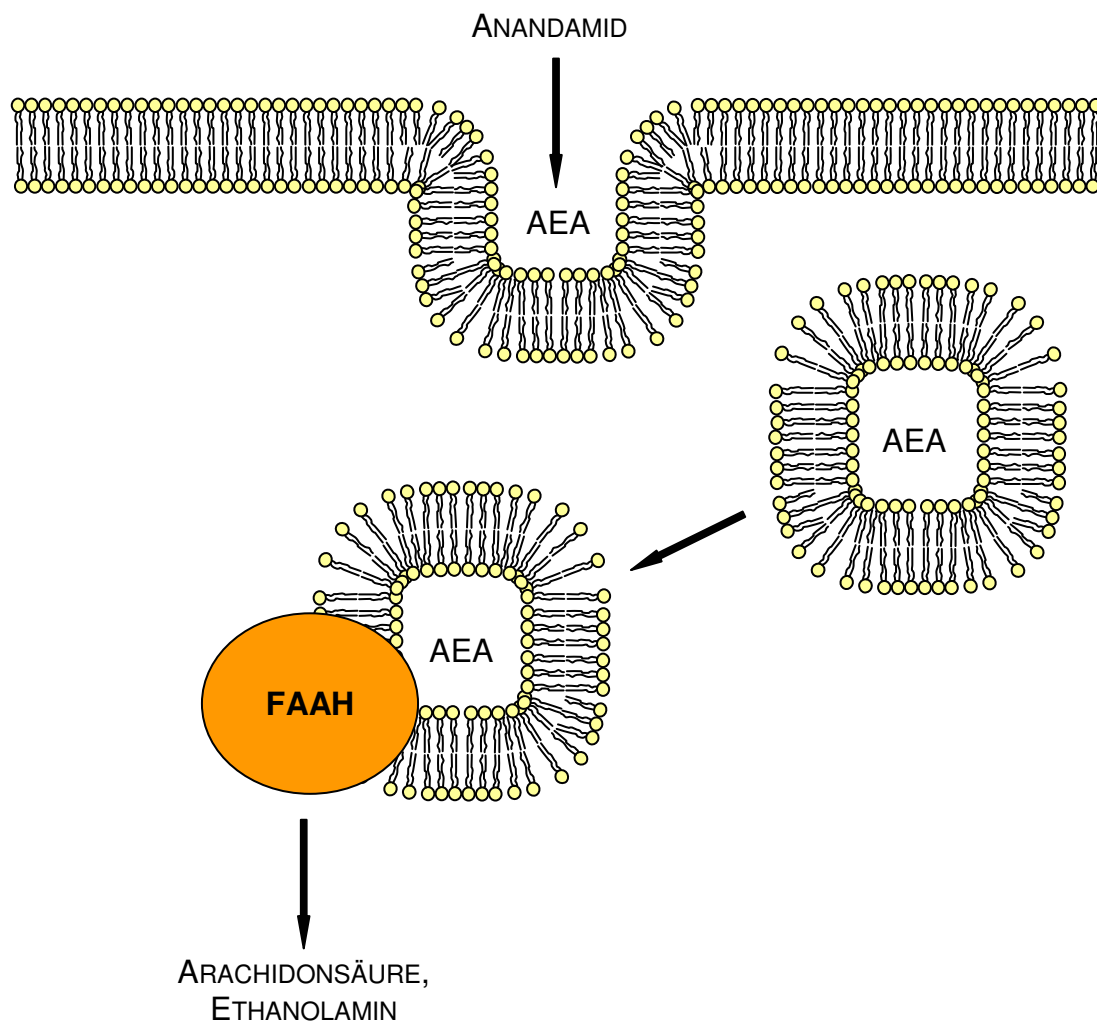


Abbildung 24: AEA-Aufnahme durch Endocytose.

Schließlich ist ein Carrier-vermittelter Transport denkbar:

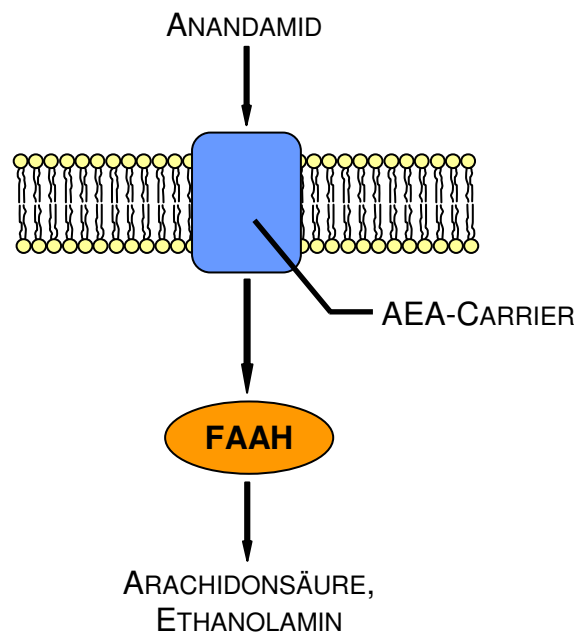


Abbildung 25: Carrier-vermittelter Transport von AEA.

Die experimentelle Datenlage^{79, 81, 82} führt aber immer mehr zu der Annahme, dass der AEA Transport mit Hilfe von Carrier-Proteinen erfolgt. Es ist bekannt, dass der AEA Transport

- (a) dosisabhängig durch AEA analoge Substanzen inhibiert werden kann
- (b) temperaturabhängig ist,
- (c) sehr schnell erfolgt und
- (d) bei 37 °C gesättigt^{74, 79, 81} ist,

und daher sprechen immer mehr Indizien für einen Carrier-vermittelten Transportmechanismus.

Bis jetzt konnte allerdings noch kein Transporter für die Endocannabinoide kloniert werden. AEA-Uptake Inhibitoren können daher als experimentelle Werkzeuge zur Aufklärung möglicher physiologischer Funktionen des AEA verwendet werden. Seit 1997 steht der von Beltramo et al.⁷⁹ entwickelte AEA-Inhibitor AM404 zur Verfügung. AM404 ist ein Metabolit des Paracetamols. Es wird im ZNS durch Acetylierung von 4-Aminophenol mit Arachidonsäure synthetisiert und hemmt die COX-1 und COX-2, und ist darüber hinaus ein Ligand an Cannabinoid- und Vanilloidrezeptoren^{83, 84}. Diese Wirkung begründet sich sicherlich in der Strukturverwandtschaft von AM404 mit Anandamid und Capsaicin.

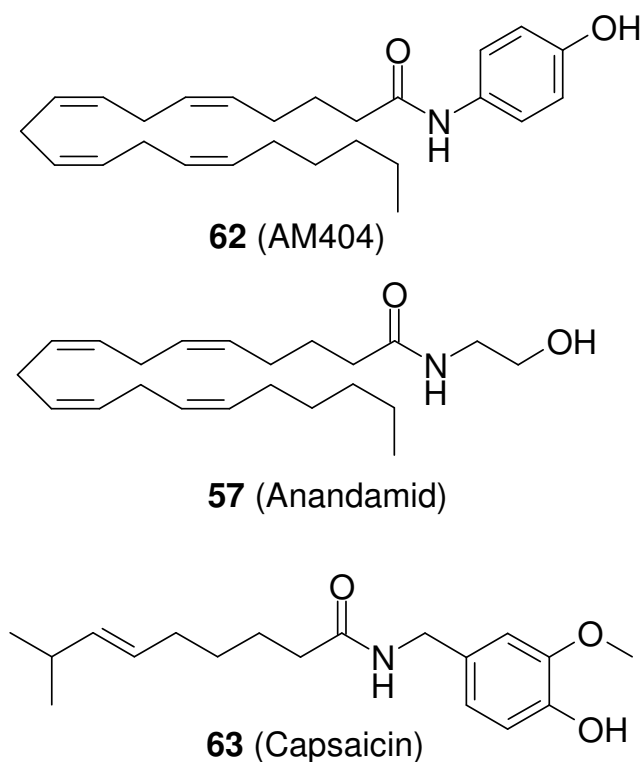


Abbildung 26: Strukturvergleich von AM404, AEA und Capsaicin.

Zusammenfassend bleibt die Frage des Mechanismus der AEA-Aufnahme in die Zellen bis heute unbeantwortet. Die oben genannten Erkenntnisse legen allerdings nahe, dass die Aufnahme mit Hilfe eines AEA-Transporters erfolgen könnte. Entgegen dieser verkürzt dargestellten Datenlage sprechen aber auch viele Befunde für einen diffusionsabhängigen Transport und zahlreiche Wissenschaftler halten an dieser Interpretation fest.

Weitere Verbindungen, die einen differenzierteren Einblick in die hier zu Grunde liegenden Mechanismen gestatten würden bzw. die letztendlich eine Klärung der Frage, ob die Aufnahme über Diffusion oder einen Transporter erfolgt, ermöglichen würden, werden daher dringend benötigt.

Ausgangspunkt unserer Überlegungen zur Auffindung solcher Substanzen war die Anandamidstruktur **57**. Die zu Grunde liegende Struktur lässt sich formal in vier charakteristische Molekülregionen **A-D** einteilen:

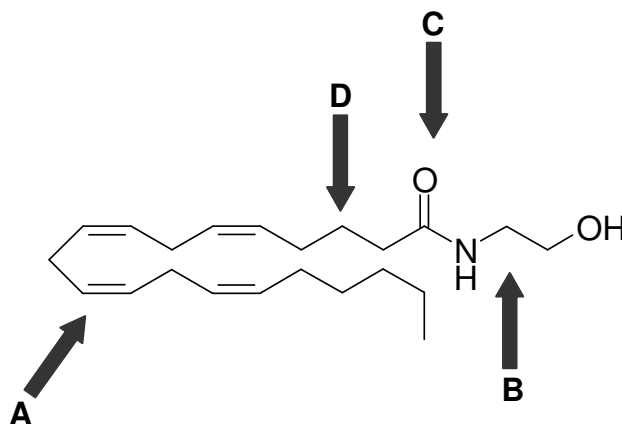


Abbildung 27: Charakteristische Molekülareale der Anandamidstruktur.

Region **A** des Anandamids ist gekennzeichnet durch den hydrophoben Charakter der Alkylketten. Ferner sind mehrere C=C-Doppelbindungen in die Alkylketten integriert. Diese Position kann substituiert werden durch optional substituierte Aryle, Biphenyle und Heteroaromaten. Zusätzlich ist eine Kettenverkürzung durch unter Umständen weitergehend substituierte Alkylketten, aber auch die Insertion von Heteroatomen formal durchführbar. Mögliche Veränderungen der Ethanolamid-Struktur (**B**) sind Kettenverlängerungen/-verkürzungen oder die Anknüpfung weiterer Molekülfragmente. In diesem Zusammenhang stellten Piomelli et al.⁸⁵ bereits zahlreiche Derivate her, unter anderem auch chirale Verbindungen durch Einfügen einer Methylgruppe an die Ethanolaminkette. Dabei zeigte sich, dass sich die Enantiomere in ihrer Aktivität deutlich unterschieden. Sowohl die Abspaltung von z.B. der Hydroxyl-Gruppe oder dem Hydroxyethylrest, als auch eine Einfügung verbrückender Elemente zu Erhöhung der Rigidität wären weitere sinnvolle Strukturvariationen. Rigidisierte Varianten durch eine Integration des Hydroxyethylrests in einen Fünf- oder Sechsring, so dass 3- und 4-Hydroxypiperidiny- und 3-Hydroxypyrrolidiny-Amide resultieren, stellen ebenfalls interessante Anknüpfungspunkte dar⁸⁵. Eine Einschränkung in der freien Drehbarkeit der Anandamidstruktur wurde im Rahmen dieser Arbeit durch Einführung eines Cyclopentankörpers vorgenommen, wobei das Ethanolamidstrukturelement konserviert wurde. Die polare Carboxamidogruppe (**C**) kann verhältnismäßig einfach durch primäre und tertiäre Carboxamide ersetzt werden⁸⁵, oder aber auch durch Hydroxyl- oder Glycerolester⁸⁵. Erzielbar ist hier auch der Austausch der Carboxamidgruppe durch substituierte Harnstoffe, Carbonsäureester (Carboxymethyl/-ethyl)⁸⁵ etc.. Schließlich ist neben einer Verlängerung oder Verkürzung der C3-Kette (**D**) eine weitergehende Substitution der Alkylkette in diesem Bereich erwägbar.

Es wurde daher angestrebt, weitere strukturverwandte Derivate für biologische Testungen zur Verfügung zu stellen, wobei die in der Leitstruktur präsente Carboxamidfunktionalität mit dem bereits beschriebenen Synthesekonzept mit Hilfe polymergestützter Reagenzien aufgebaut werden sollte (vgl. Kapitel 1).

Zusammenfassend ist eine leitstrukturbasierte Verfremdung der Anandamidstruktur ein erfolgversprechender Ansatz zur Aufklärung des Mechanismus der AEA-Aufnahme in die Zelle. Aus den Arbeiten von Piomelli et al.⁸⁵ konnten bestimmte Mindestvoraussetzungen für die Entwicklung potentieller Verbindungen ermittelt werden. Ein polarer Substituent wie z. B. eine Hydroxylgruppe wird dabei anscheinend für die Erkennung der Moleküle durch die postulierten Transporter favorisiert. Des Weiteren interagiert eine sekundäre Carboxamidgruppe, vermutlich auf Grund der verstärkten Wasserstoffbrückendonorfunktionalität, hervorragend mit dem Transporter. Die hier ausgeführten Veränderungen nach **A-D** der AEA-Struktur wurden unter Berücksichtigung dieser Erkenntnisse in die Tat umgesetzt. Dabei wurde eine Syntheseroute entwickelt, die in idealer Art und Weise das Anfügen lipophiler Reste an mehreren Positionen des im Folgenden dargestellten Amino-Templats erlaubt.

4.2 Synthese von Amino-2,4-dihydroxycyclopentan

Die initiale Synthese von Amino-2,4-dihydroxycyclopentan erfolgt analog bekannter Literaturvorschriften⁸⁶⁻⁸⁸ in 8 Schritten ausgehend von Dicyclopentadien (**64**). Benötigtes Cyclopentadien selbst neigt dazu, in einer intermolekularen Diels-Alder-Reaktion zu dimerisieren. Aus diesem Grund liegt das kommerziell erhältliche Cyclopentadien (**65**) ausschließlich als Dicyclopentadien vor. Vor einer weiteren Umsetzung muss es erst in das Monomer übergeführt werden. Dies geschieht durch einfaches Destillieren von Dicyclopentadien (**64**) in eine gut gekühlte Vorlage. Unter Kühlung ist das erhaltene Cyclopentadien mehrere Tage stabil.

Eine Oxidation mit Peressigsäure in Dichlormethan führt intermediär zum Epoxid **66**, welches unmittelbar mit Lithiumaluminiumhydrid zum Cyclopent-3-en-1-ol (**67**) reduziert wird⁸⁶. Der erhaltene Alkohol wird durch Behandlung mit Natriumhydrid und Benzylchlorid in den gewünschten Ether umgewandelt und anschließend mit Chlorperbenzoesäure zum Epoxid umgesetzt⁸⁷. Auf eine Trennung des auf dieser Stufe erhaltenen Isomerengemisches wurde anfangs verzichtet.

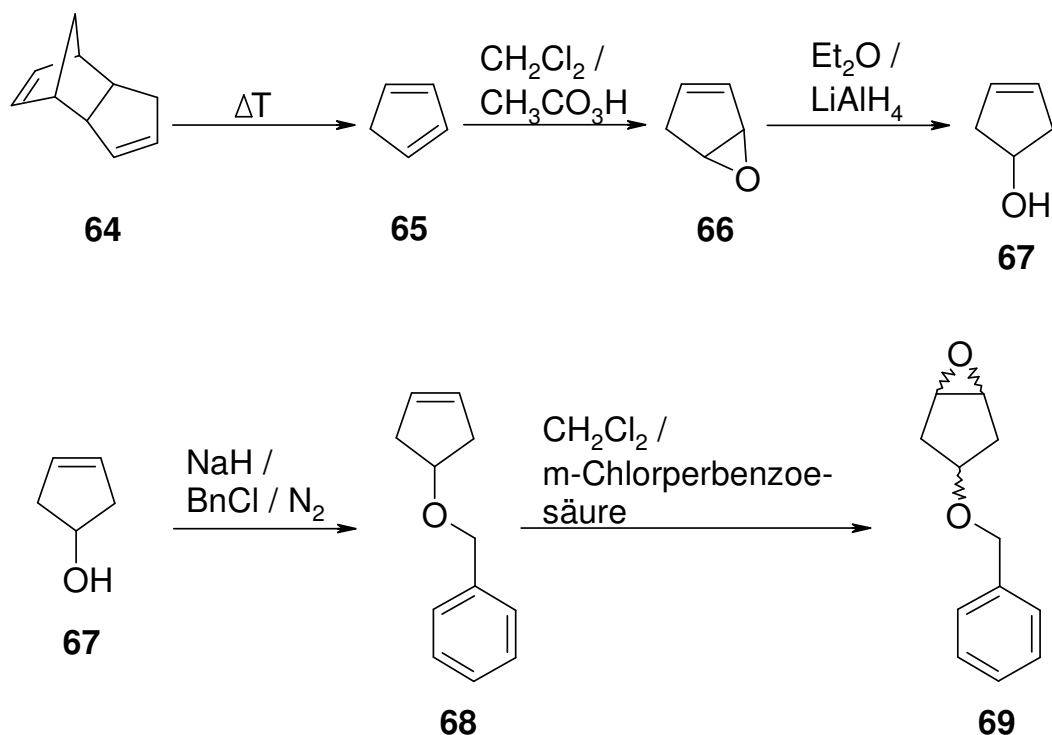


Abbildung 28: Synthese von 4-Benzyloxycyclopentan-1,2-oxid (**69**).

Die Einführung der Azidofunktionalität erfolgt nach Guan et al.⁸⁸ Eine anschließende Reduktion von **70** in methanolischer Lösung mittels molekularem Wasserstoff in Gegenwart katalytischer Mengen von Palladiumhydroxid auf Kohle (Pearlman's Catalyst) führt zu dem gewünschten Produkt.

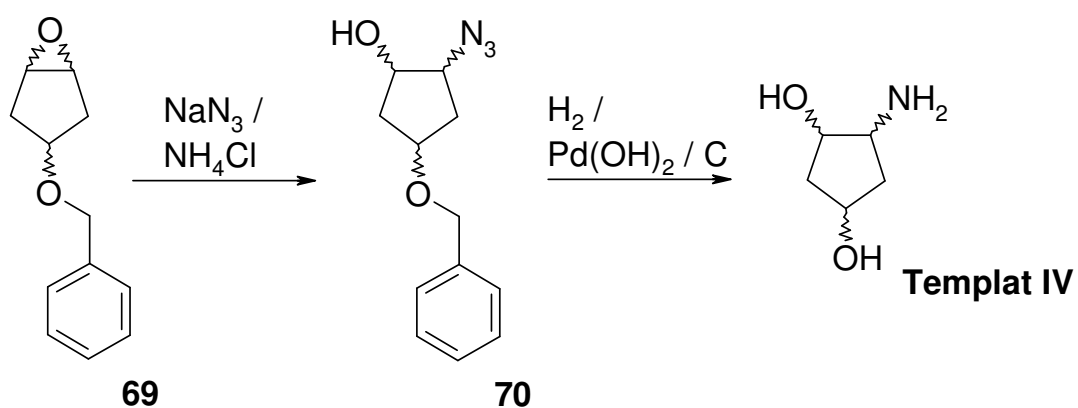


Abbildung 29: Einführung der Azidofunktionalität und anschließende Hydrogenolyse zum Amino-Templat **IV**.

4.2.1 Parallelsynthese von *N*-(2,4-Dihydroxy-cyclopentyl)-carboxamiden

Um schnell eine möglichst breit gestreute strukturelle Vielfalt in den gewünschten Substanzgruppen zu erzielen, wurde ein parallelsynthetischer Syntheseansatz mit Hilfe polymergebundener Acylierungsreagenzien favorisiert. Der hierbei als Anker für die entsprechenden Carbonsäuren eingesetzte Kenner-Linker wurde bereits in KAPITEL 2 ausführlich diskutiert. Die Anknüpfung der Carbonsäurefunktionalitäten an den Linker erfolgt dabei über verschiedene aktivierte Carbonsäurederivate, vorzugsweise über die entsprechenden Anhydride (**20**) oder *O*-Acylisoharnstoffe (**19**).

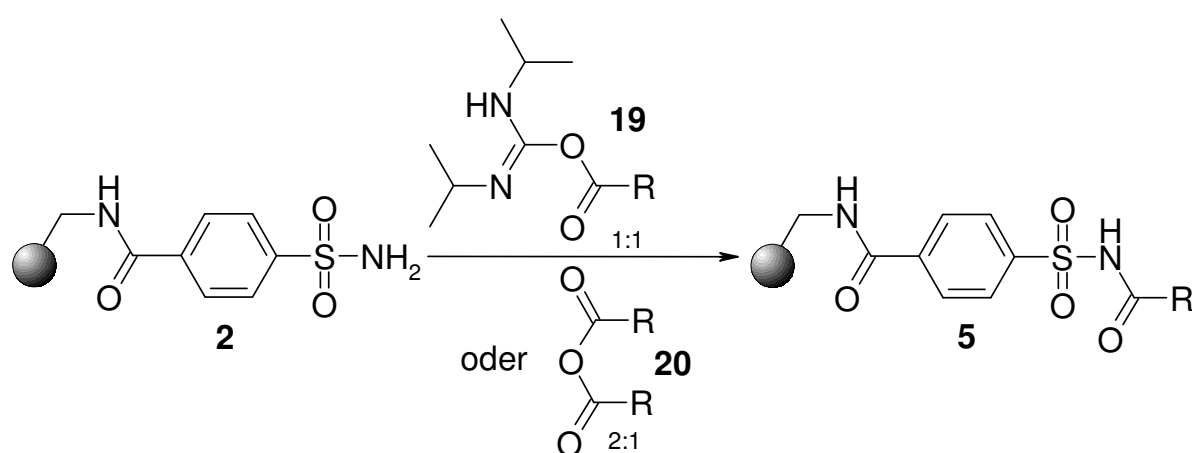


Abbildung 30: Beladung des Kenner-Linkers mit in situ aktivierten Carbonsäuren.

Durch Umsetzung des Kenner-Linkers mit Bromacetonitril (**71**) wird die Bindung der polymergebundenen Carbonsäurederivate zum Anker aktiviert und die Acylfunktion kann in einem nächsten Schritt in der Regel bei Raumtemperatur ohne individuelle Optimierung eines jeden Ansatzes auf das Templat **IV** übertragen werden. Der Einfluss des elektronenziehenden Cyanmethybsubstituenten erleichtert hierbei den Angriff des Nukleophils an die Ankergruppe, wobei der Acylrest auf die Aminofunktion des Templats übertragen wird⁸⁹.

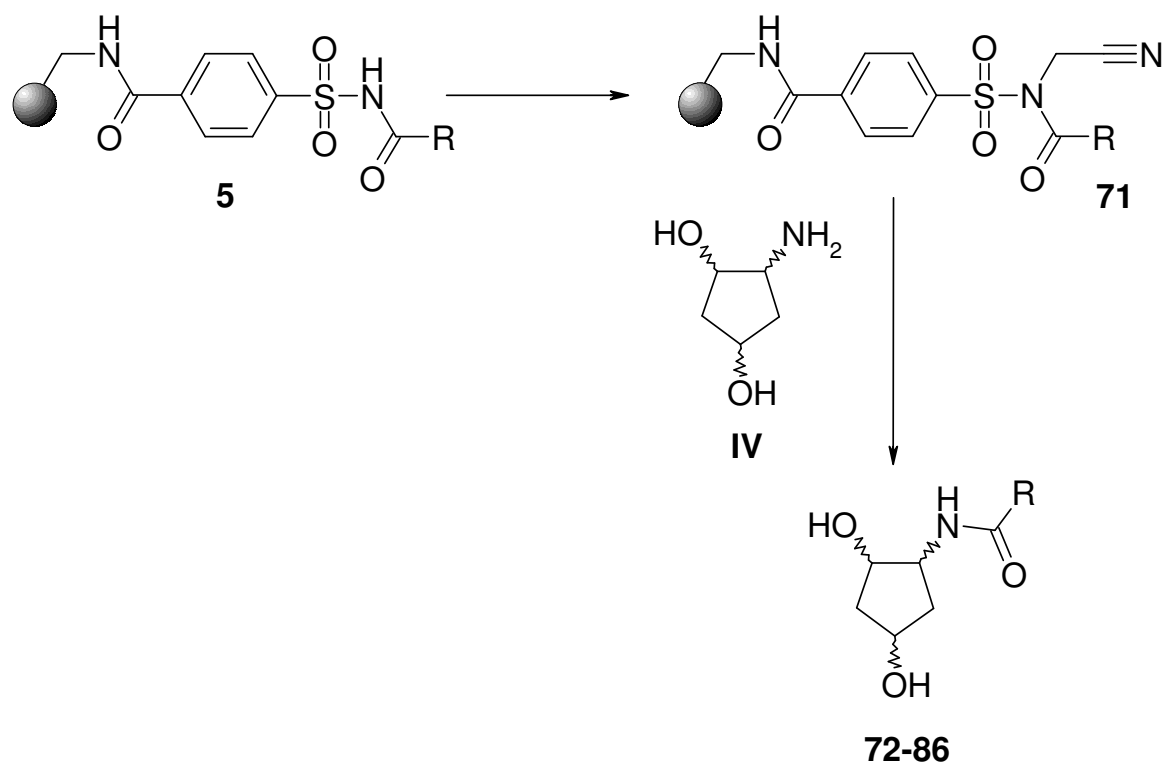


Abbildung 31: Exemplarische Darstellung einer Aktivierung des Kenner-Linkers mit einer anschließenden Acylierung des Amino-Templates **IV**.

Auf diese Art und Weise konnte ein Set von 15 Verbindungen in vergleichsweise kurzer Zeit hergestellt und für eine biologische Testung zur Verfügung gestellt werden.

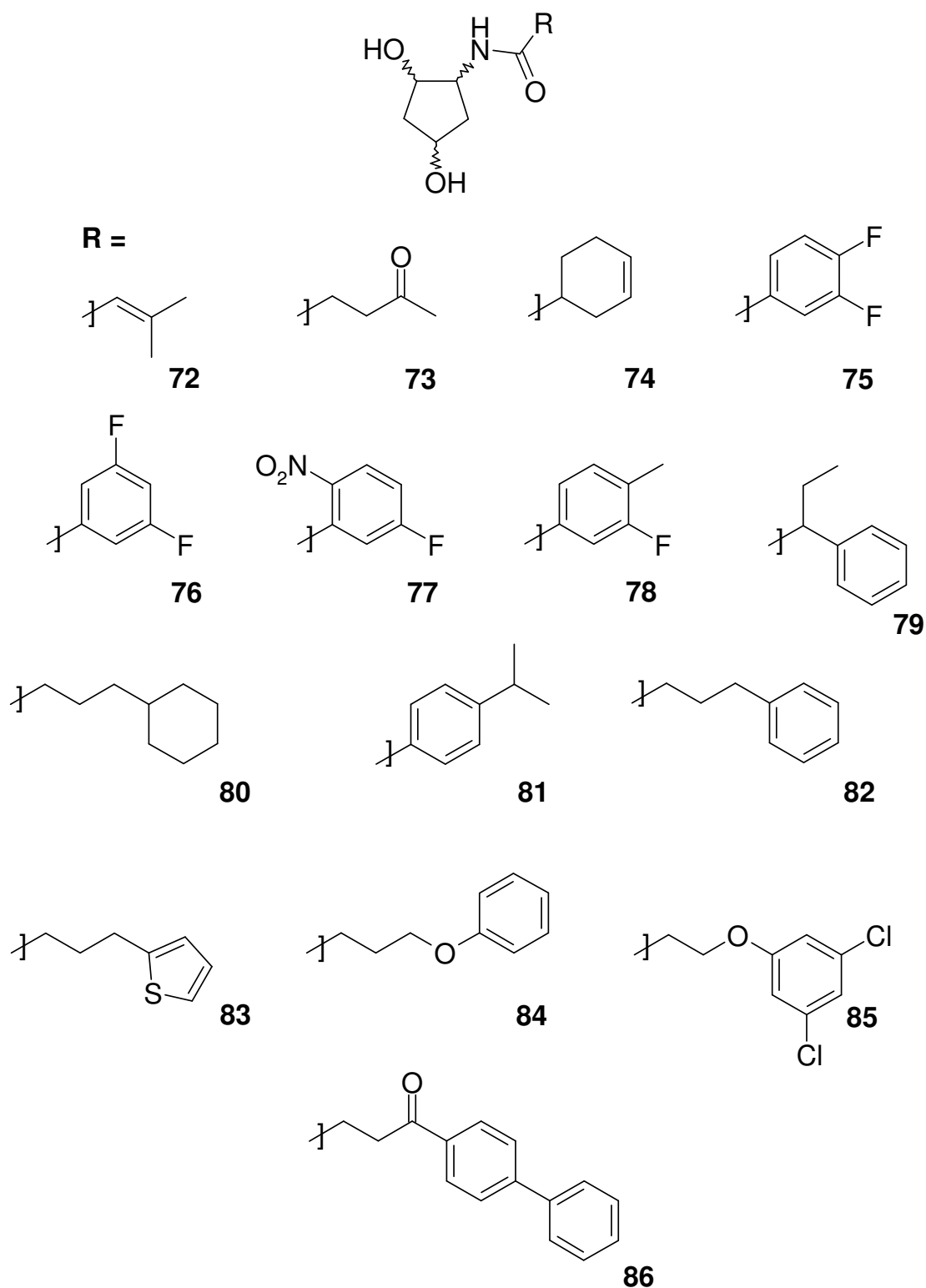


Abbildung 32: Bereitgestellte *N*-(2,4-Dihydroxy-cyclopentyl)-carboxamide (**72-86**).

Nach der Darstellung der gewünschten Testverbindungen wurde in einem nächsten Schritt überprüft, ob die Überlegung korrekt ist, dass die hergestellten Strukturen in ihrer räumlich fixierten Form eine ähnliche Aktivität aufweisen müssten wie die „Leitstruktur“ Arachidonsäure in ihrer gefalteten Form. In einem Screening wurde die Verbindung mit dem Fenbufenrest (**86**) als einen Anandamid-Uptake

Inhibitor mit einem K_i -Wert von $8,7 \pm 2,9 \mu\text{M}$ identifiziert. Der K_i -Wert der Vergleichssubstanz AM 404 liegt bei ca $10 \mu\text{M}$. Eine graphische Gegenüberstellung von Anandamid in der gefalteten Form mit dem von Fenbufen abgeleiteten Derivat **86** verdeutlicht die strukturelle Ähnlichkeit. Interessant ist in diesem Zusammenhang, dass eine Substitution der zur Amidofunktionalität vicinalen OH-Gruppe durch eine Aminofunktion den K_i -Wert um den Faktor acht auf $K_i = 68 \pm 15,7 \mu\text{M}$ erhöht.

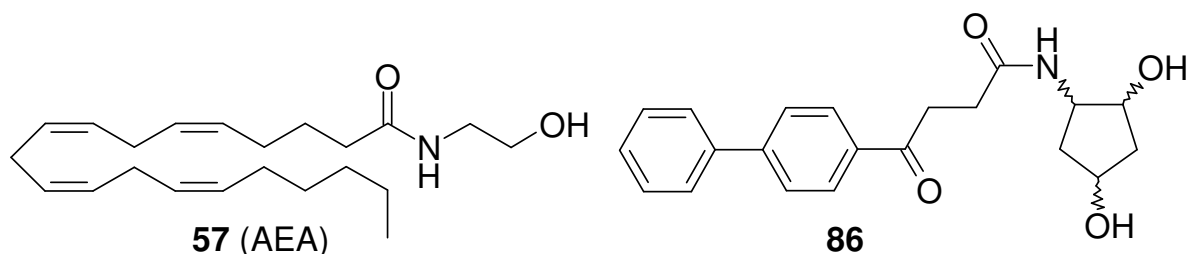


Abbildung 33: Strukturvergleich von Anandamid mit der aktivsten Verbindung **86**.

Um die gefundene biologische Aktivität hinsichtlich der erhaltenen Isomerengemische differenzieren zu können, wird eine Trennung der Isomere vorteilhafterweise auf der Stufe der benzylgeschützten Epoxide vorgenommen. Diese Trennung ist unter optimierten Bedingungen verhältnismäßig problemlos.

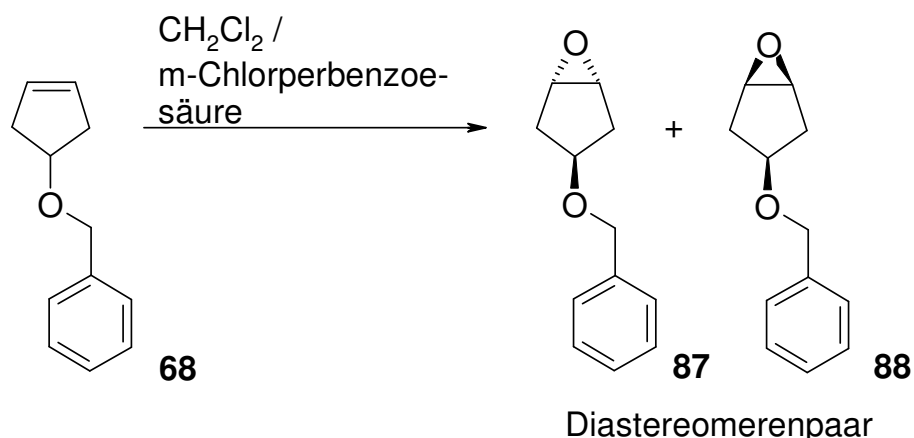


Abbildung 34: Darstellung der Diastereomere **87** und **88**.

Die erhaltenen Diastereomere werden säulenchromatographisch mit einem Hexan/Ethylacetat (7:3) Lösungsmittelgemisch über Kieselgel aufgetrennt und die nachfolgenden Reaktionen mit den getrennten Isomeren fortgesetzt. Eine Zuordnung der Stereochemie erfolgt analog Constantino et al.⁹⁰ mit Hilfe IR-spektroskopischer Untersuchungen. Die Diastereomere unterscheiden sich in einer Bande im IR-Spektrum (**87**: 1111 cm^{-1} zu **88**: 1097 cm^{-1}). Zusätzlich konnte durch eine empirische Vorhersage der zu erwartenden NMR-Signale ein Hinweis auf die zugrunde liegende Struktur erhalten werden. Die abschließend durchgeführte Röntgenstrukturanalyse (vgl. Kapitel 5) bestätigte schließlich die hypothetisch angenommene räumliche

Anordnung der Atome in dem Molekül, wodurch die Stereochemie der drei enthaltenen Stereozentren eindeutig bestätigt bzw. abgesichert werden konnte.

Die erhaltenen Isomere werden anschließend nebeneinander weiter umgesetzt. Einführung einer Azidofunktion⁸⁸ und anschließende Hydrierung mit Pearlman's Catalyst führt schließlich zu den racemischen Templaten **V** und **VI**.

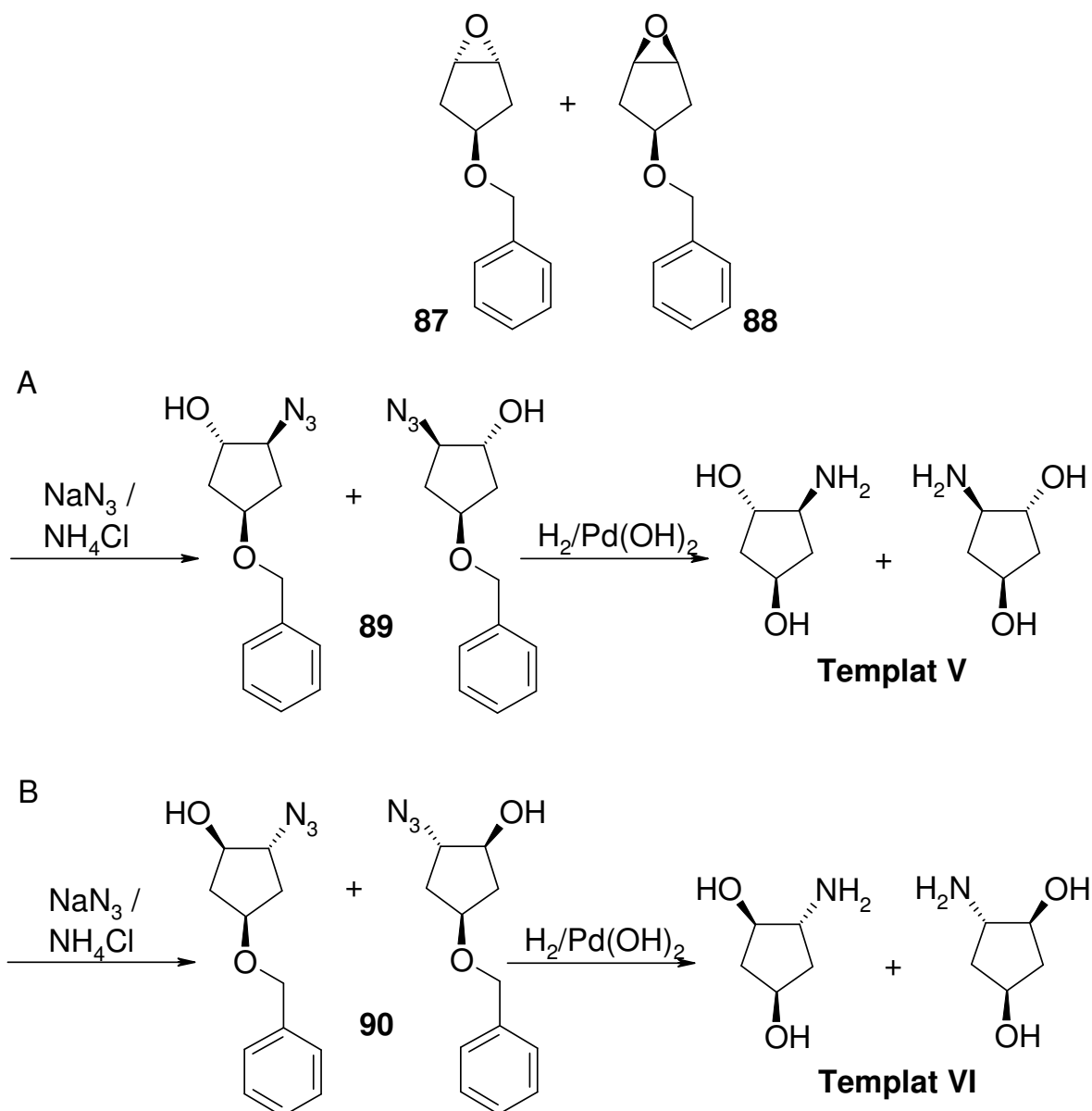


Abbildung 35: Darstellung der racemischen Template **V** und **VI**.

Die Racemate werden in einem letzten Schritt in Ihre korrespondierenden Hydrochloride überführt, um sowohl eine zusätzliche Reinigungsinstanz in der Synthese zur Verfügung zu haben, als auch eine hohe Lagerstabilität zu erzielen, um den zersetzungsbedingten Verlust an wertvollem Amino-Templat so gering wie möglich zu halten.

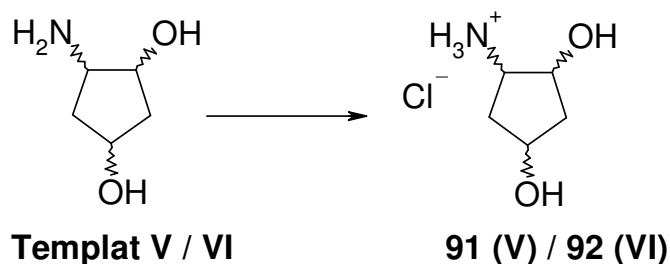


Abbildung 36: Überführung der Aminogruppe in das korrespondierende Hydrochlorid.

Die Annahme, dass die Amino-Template tatsächlich als Racemate vorliegen, folglich also als Enantiomergemische im Verhältnis 1:1 anfallen, wird in KAPITEL 5 untersucht und letztendlich auch bestätigt.

Um die Gefahr einer potentiellen biologischen Aktivität auf Grund unerwünschter Sekundärprodukte aus der polymergestützten Synthese auszuschließen bzw. um die totale Abwesenheit hochreaktiver Syntheserudimente aus Aktivierungsreagenzien etc. sicherzustellen, wurde schließlich nach einer Synthesesequenz gesucht, die eine Gewinnung des gewünschten Produktes (**86**) in hohen Ausbeuten und in großem Maßstab im Grammbereich zulässt, so dass verlustreiche Aufreinigungsprozeduren wie mehrfache Umkristallisationen oder Ähnliches guten Gewissens in Kauf genommen werden konnten. Eine Literaturrecherche führte schließlich zu einer Patentschrift von Engel, Teufel und Engelhardt aus dem Jahre 1974⁹¹. Hier wurde auf einfache und preiswerte Art und Weise Biphenyl-4-hydroxy-crotonsäurelaktone dargestellt. Dieser aus Fenbufen (**93**, kommerziell erhältlich) gewonnene rotkristalline Enolester lässt sich sehr leicht und preiswert in beträchtlicher Menge durch Behandlung mit Acetanhydrid in Toluol darstellen und durch anschließendes Umkristallisieren problemlos aufreinigen.

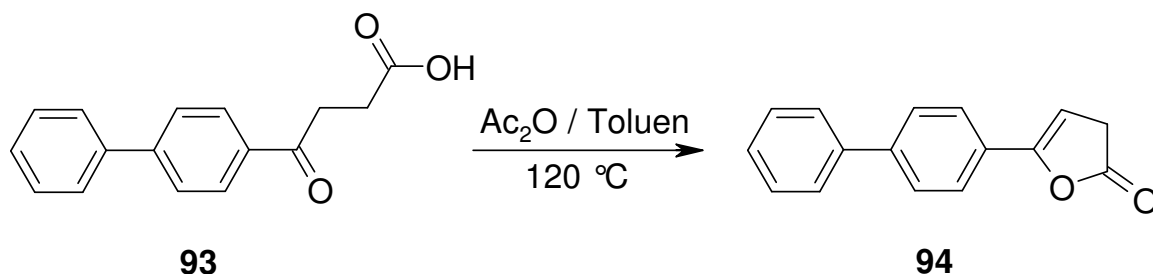


Abbildung 37: Darstellung des Enolesters **94**.

Der Enolester zeichnet sich durch seine hohe Reaktivität gegenüber Nukleophilen aus. Nach Optimierung der Reaktionsbedingungen kann das gewünschte Produkt nunmehr nach *N*-selektiver Umsetzung zum Carboxamid erhalten werden. Die

Zielstrukturen konnten so in der gewünschten hohen Qualität und Quantität bereitgestellt werden.

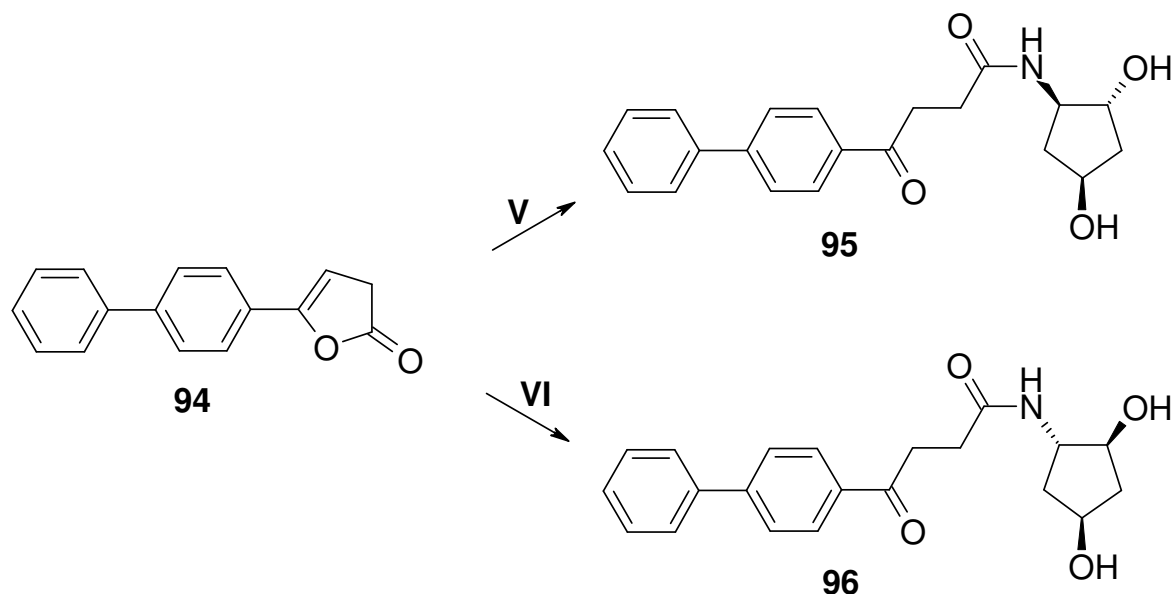


Abbildung 38: Acylierung der Template **V** und **VI** in Toluol durch den Enolester **94**.

Die abschließenden biologischen Daten der betreffenden Verbindungen stehen zu diesem Zeitpunkt noch aus.

4.2.2 Derivate mit stark vereinfachtem Aminosubstituenten

Der von Beltramo et al.⁷⁹ entwickelte AEA-Inhibitor AM404 zeichnet sich durch einen Hydroxyphenylrest am Stickstoffatom der Carboxamidfunktionalität der Anandamidstruktur aus.

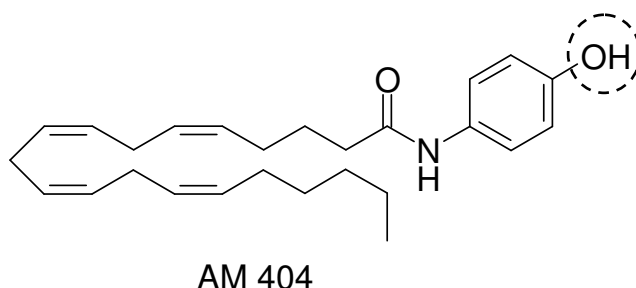


Abbildung 39: AEA-Inhibitor AM404.

Weitere Untersuchungen von Piomelli et al.⁸⁵ erbrachten, dass ein Austausch der Hydroxylgruppe durch elektronenziehende oder elektronenschiebende Substituenten in para- meta- und ortho-Position keine nennenswerten Aktivitäten erbringt. Die

Anwesenheit einer freien OH-Funktionalität in dieser Molekülregion kann somit als essentiell bewertet werden. Aus diesem Grund sollte nun untersucht werden, ob einfache kommerziell verfügbare Aminoalkohole durch Umsetzung mit dem Enolester **94** ebenfalls zu weiteren vorteilhaften Derivaten führen. Insbesondere 4-Aminophenol als Aminokomponente weist eine hohe strukturelle Ähnlichkeit mit der oben dargestellten Verbindung AM404 auf. Ferner wurde als weiterer einfacher Aminoalkohol Ethanolamin mit **94** zum entsprechenden Carboxamid umgesetzt. Ethanolamin erscheint hier vielversprechend, da auch im Anandamid ein entsprechender charakteristischer Ethanolamid-Baustein vorhanden ist. Darüber hinaus sollte diese Verbindung als potentieller Hemmstoff der FAAH zur Testung bereitgestellt werden (Kapitel 4.2.3).

Die Synthese der beiden Derivate wurde auf eine einfache und preiswerte Art und Weise sowie in hoher Ausbeute durch Umsetzung mit dem reaktiven Enolester **94** durchgeführt⁹². Durch anschließendes Umkristallisieren lassen sich die gewonnenen Derivate problemlos aufreinigen und in schließlich in hoher Qualität gewinnen.

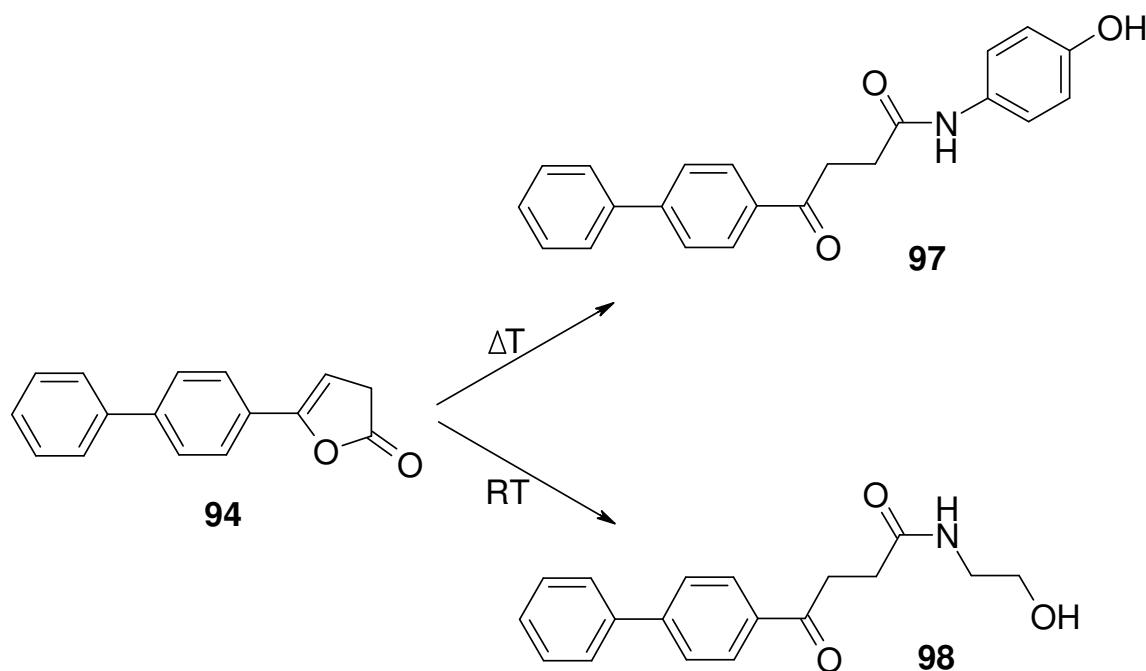


Abbildung 40: Synthese der Derivate **97** und **98** in Toluol ausgehend von Fenbufen-Enolester **94**.

Die biologischen Daten hinsichtlich potentieller AEA-Uptake Inhibitoren der beiden strukturverwandten Derivate stehen auch hier zu diesem Zeitpunkt noch aus.

4.2.3 Testung der Verbindung **98** auf FAAH-Inhibition

Paria et al.⁹³ berichteten 1996, dass NSAIDs wie Indomethacin die Metabolisierung von AEA hemmen und es somit zu einem Anstieg der Anandamidkonzentration in der Zelle kommt. Diese Blockade der Amidohydrolase führt zu einer Analgesie. Weitere Studien von Fowler⁹⁴ bestätigten diese Beobachtung, wobei eine Reihe von NSAIDs als Inhibitoren der FAAH in Frage kommen (u.a. Flurbiprofen, Ibuprofen). Nun lag es nahe, eine Synthese für das überraschender Weise bis dato nicht literaturbekannte Konjugat von Fenbufen mit Ethanolamin (**98**), einer Teilstruktur des Anandamids, zu veröffentlichen⁹² und auf eine Hemmung der FAAH zu testen. Dementsprechend wurde die Verbindung **98** von C. Fowler, einem Kooperationspartner, auf eine potentielle inhibitorische FAAH-Aktivität hin untersucht.

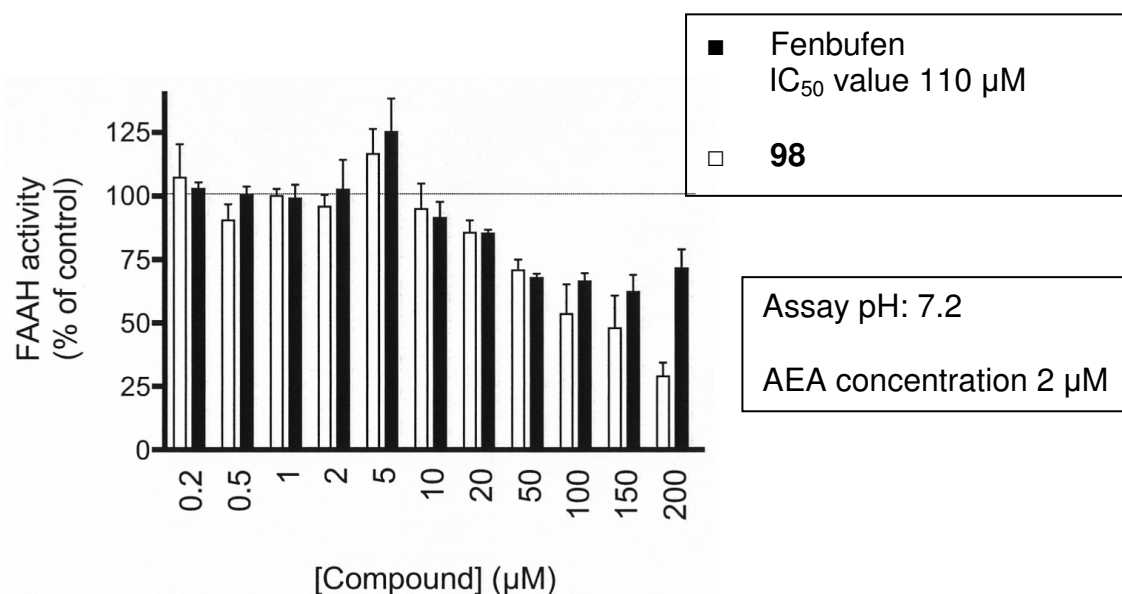


Abbildung 41: Vergleich der FAAH-Inhibition von Fenbufen und **98**.

Die erhaltenen Testergebnisse zeigen, dass bei Konzentrationen, die kleiner als 100 μM sind, die Hemmung der FAAH von **98** mit der des Fenbufen gleichzustellen ist. Bei höheren Konzentrationen liegen jedoch unterschiedliche Aktivitäten vor. Aus den vorliegenden Ergebnissen lässt sich ableiten, dass eine Anknüpfung der Ethanolamingruppe an Fenbufen keinerlei nennenswerte Auswirkungen auf die bereits von Fenbufen hervorgerufenen FAAH-inhibitorischen Eigenschaften hat.

4.3 Fazit und Ausblick

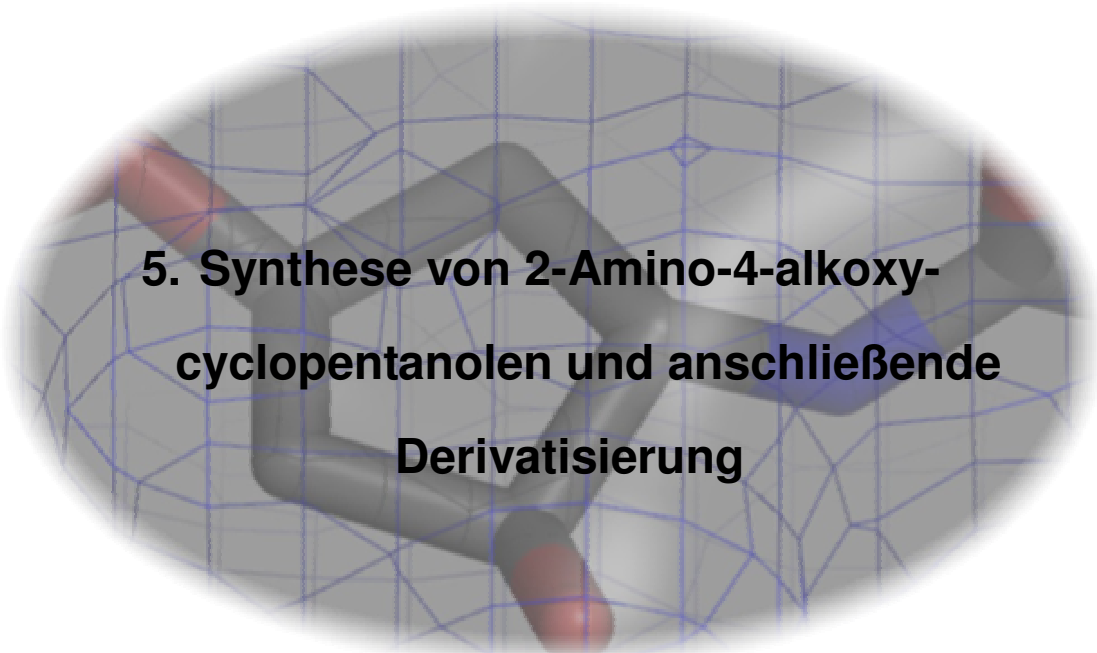
In den vergangenen Jahren ist das Interesse an der medizinischen Nutzung von Cannabinoiden mehr und mehr gewachsen. Grundlage dafür sind zunehmende Erkenntnisse, wie Cannabinoide über CB₁ und CB₂ Rezeptoren wirken. Für die Anwendung von endogenen und synthetisierten Cannabinoiden ergeben sich eine Reihe von möglichen Bereichen, wie z.B. bei Übelkeit, Erbrechen bei Chemotherapie, Schmerzen und multipler Sklerose. Um biologische Substanzen zu entwickeln, die insbesondere die antinozizeptiven, hypothermischen, und hypotensiven Eigenschaften von AEA verlängern, besteht ein erhebliches experimentelles und medizinisches Interesse den Mechanismus des Anandamid-Transports in die FAAH enthaltenen Zellen zu verstehen. Dazu werden Verbindungen benötigt, die einen differenzierteren Einblick in die hier zu Grunde liegenden Mechanismen gestatten würden.

Ausgehend von den hier dargestellten Ergebnissen sollten weitere zielgerichtete Synthesen angestrengt werden, deren Produkte als potentielle AEA-Uptake Inhibitoren dienen könnten, da diese als experimentelle Werkzeuge zur Aufklärung möglicher physiologischer Funktionen des AEA verwendet werden können. Dazu bietet es sich an, weitere Derivate herzustellen, die einen großen lipophilen Rest besitzen, evtl. mit *cis*-orientierten Doppelbindungen in der Mitte der Alkylkette, um vom postulierten Transporter, auf Grund der strukturellen Ähnlichkeit zu AEA, erkannt zu werden. Desweiteren sollten Strukturmodifikationen unter Erhalt der OH- und der sekundären Carboxamid-Gruppe angestrebt werden.

Andererseits könnte es auch nützlich sein, Verbindungen herzustellen, die nicht mit einer Acylgruppe ausgestattet sind. Wie kürzlich von Hopkins und Wang berichtet⁹⁵, gelang die Synthese einer Verbindung, die eine 20fach höhere inhibitorische Wirkung zeigte als AM404 und keine strukturelle Ähnlichkeit mit AEA aufweist. Hier eröffnen sich weitere Möglichkeiten.

Die Entwicklung neuer Verbindungen und die umfangreiche wissenschaftliche Erforschung des Endocannabinoid-Systems bleiben reizvoll und spannend.

“It is an exciting time for cannabinoid research!!” (C. Fowler, 2005).



5. Synthese von 2-Amino-4-alkoxy-cyclopentanol und anschließende Derivatisierung

5.1 Einleitung

Auf Grund der positiven Ergebnisse mit den in KAPITEL 4 beschriebenen Verbindungen wurden weitere Strukturmodifikationen auf Seiten der Amino-Template **V** und **VI** angestrebt. Dabei bietet es sich insbesondere an, eine der Hydroxylgruppen als Etherstrukturelement zu modifizieren, da das entsprechende *O*-Benzyl-Derivat (**89**) intermediär in der bereits etablierten Syntheseroute schon erhalten werden konnte. Es wurden ferner weitere Etherstrukturen in dieser Position auf Basis des Amino-cyclopentandiol-Grundgrüsts bereitgestellt. Um die gewünschten Amino-Template mit konservierter Etherstruktur erhalten zu können, war eine Umstellung der in KAPITEL 4 etablierten Synthesesequenz notwendig. Zur Reduktion der Azidogruppe konnte nicht wie bereits beschrieben Wasserstoff und Palladiumhydroxid auf Kohle als Reduktionsmittel verwendet werden, da in diesem Fall auch der erwünschte Benzylrest entfernt wird. Der Einsatz eines milden Reduktionsmittels führt zum Erhalt der Etherstruktur (und insbesondere der Benzyletherstruktur) und damit schließlich zu den gewünschten Templaten mit einer freien Hydroxylgruppe und Aminogruppe in hoher Ausbeute. So konnten sehr leichte und kleine Ausgangstemplate hergestellt werden, die mehrfach substituierbar sind,

so dass sich parallelsynthetisch Substituenten anfügen lassen, ohne im Endeffekt überfrachtete, und damit aus biologischer Sicht ungünstige Moleküle zu erhalten.

5.2 Synthesen der Amino-Template

Es wurden von jedem Amino-Templat jeweils zwei Racemate synthetisiert. Insgesamt wurden somit parallel zur Gewinnung der polymergebundenen Acylierungsäquivalente vier verschiedene Etherderivate hergestellt, die jeweils in zwei Racematen anfielen. Insgesamt standen somit letztendlich 16 verschiedene Aminoalkoxycyclopentanderivate zur Verfügung, die in Abbildung 42 zusammenfassend dargestellt sind.

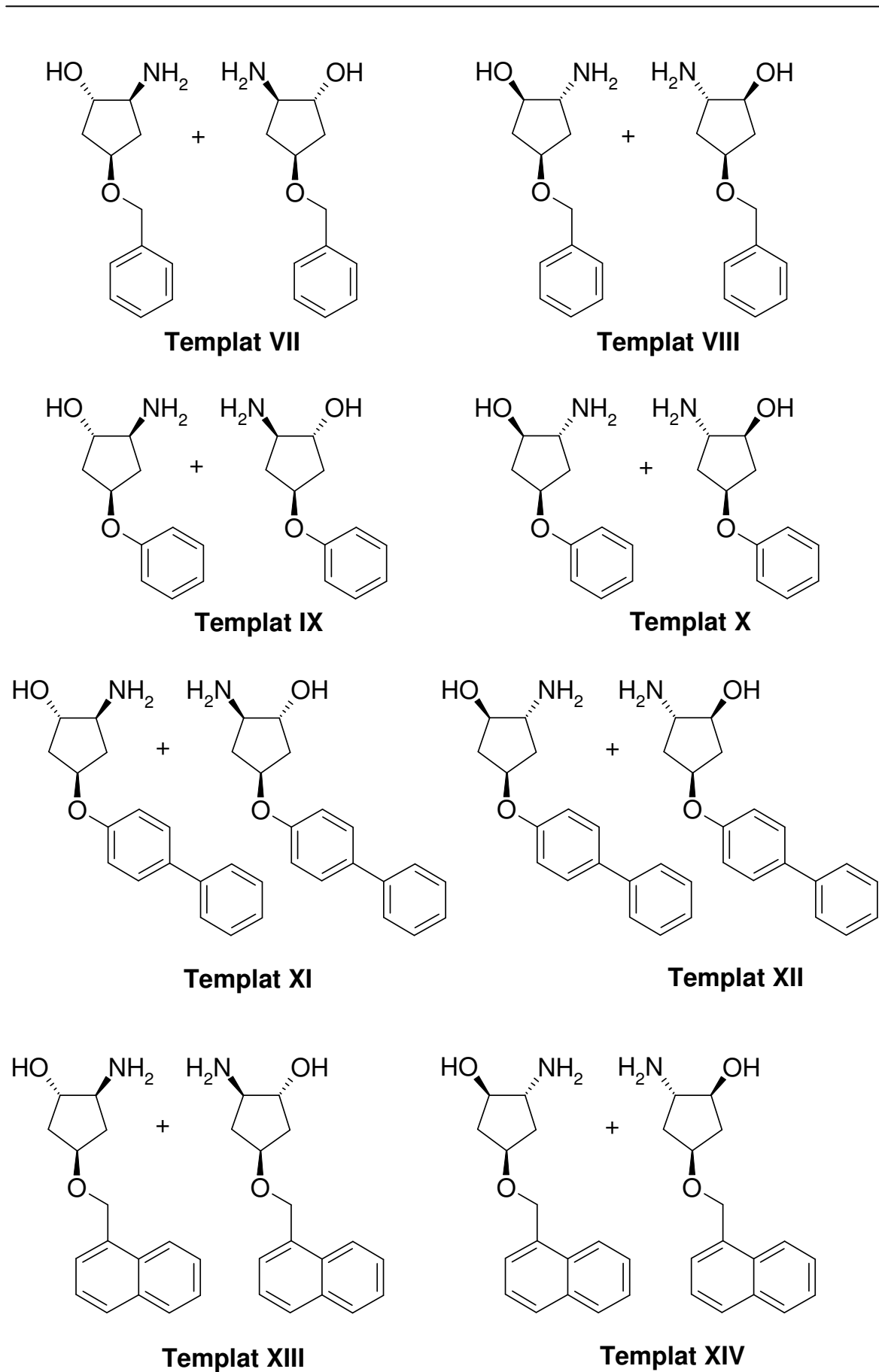


Abbildung 42: Amino-Template VII-XIV.

Ausgangsverbindung für die Synthese der Amino-Template ist Cyclopent-3-en-1-ol (**67**) (vgl. Kapitel 4).

Für die Darstellung der Template **VII** und **VIII** wurde die in KAPITEL 4 beschriebene Synthese auf der Stufe der Benzylderivate **89** und **90** abgewandelt. Um sowohl die Benzylfunktion zu konservieren, als auch eine Reduktion der Azidogruppe zu ermöglichen, konnte auf der letzten Stufe keine katalytische Hydrogenolyse mit Pearlman's Catalyst durchgeführt werden. Es wurden daher weitere Reduktionsmittel untersucht, die einerseits milde Reaktionsbedingungen zulassen und somit keinen Einfluss auf die benzyliche Funktion ausüben und andererseits eine Reduktion der Azidofunktion zur gewünschten Aminogruppe ermöglichen. Eine Variante um unter milden und neutralen Bedingungen Azide in Amine zu überführen ist die Reduktion nach Staudinger⁹⁶⁻⁹⁸. Das dabei verwendete Triphenylphosphin bildet zusammen mit dem Azid unter Stickstoffabspaltung ein Phosphinimid. Durch Hydrolyse erhält man Triphenylphosphinoxid und das korrespondierende Amin. Allerdings erweist sich die Aufarbeitung des Reaktionsansatzes als sehr aufwändig, da Triphenylphosphin und Triphenylphosphinoxid sich nur sehr schwer vollständig chromatographisch (weder über Kieselgel noch mittels Umkehrphasenchromatographie über Ionenaustauschersäulen) entfernen lassen.

Eine weitere Option Azide zu reduzieren wurde 1999 von Reddy et al.⁹⁹ publiziert. Diese Methode sollte effizient, einfach, chemoselektiv und in annähernd quantitativen Ausbeuten verlaufen. Dazu werden die Azide in Ethanol mit metallischem Indium und einem Äquivalent Ammoniumchlorid unter Rückfluss erhitzt. Eine Übertragung auf das hier vorliegende Syntheseproblem erwies sich als hilfreich, allerdings war die Ausbeute mit 20 % bei weitem nicht zufriedenstellend.

Die Verwendung von überschüssigem Lithiumaluminiumhydrid in frisch getrocknetem THF nach Moreno-Vargas et al.¹⁰⁰ ermöglichte schließlich die Gewinnung des gewünschten Produktes in hoher Ausbeute (86 %).

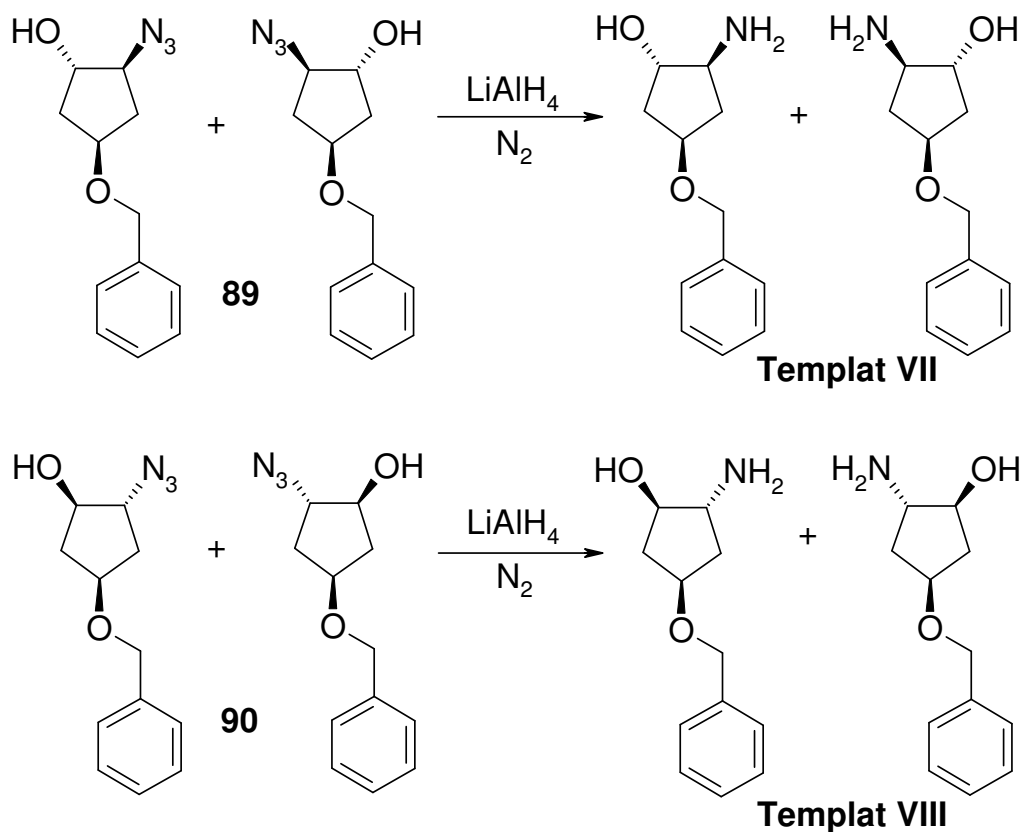


Abbildung 43: Reduktion der Azidogruppe mit Lithiumaluminiumhydrid.

Die entsprechende Reduktion der Azidogruppe mit Lithiumalanat lief innerhalb von 3 Stunden annähernd quantitativ ab. Der Fortgang der Reaktion wird mittels Dünnschichtchromatographie überwacht. Zusätzlich kann eine Abnahme der Azidabsorptionsbande bei 2112 cm^{-1} im Verlauf der Reaktion verfolgt werden.

Nach Ablauf der Reaktion und Aufarbeitung empfiehlt sich auch hier die Umwandlung in das korrespondierende Hydrochlorid, um einerseits eine gute Reinheit und andererseits eine erhöhte Lagerstabilität zu erhalten, da das freie Amin selbst unter kühlen Lagerbedingungen zu schneller Zersetzung neigt. Eine Verunreinigung des Amino-Templates durch Nebenprodukte aus Zersetzungsprozessen ist aber im Hinblick auf Folgeumsetzungen unbedingt zu vermeiden.

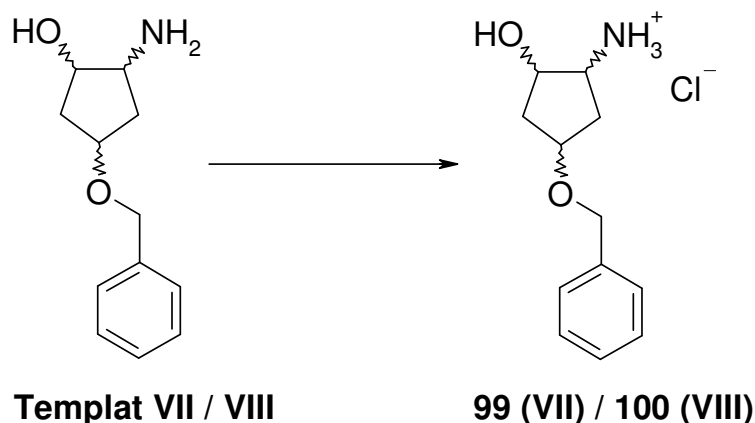


Abbildung 44: Darstellung der Hydrochloride **99** und **100**.

In Anlehnung an die oben beschriebene Synthese der Template **VII** und **VIII** sollten die Template **IX** bis **XIV** gewonnen werden. Allerdings konnten die arylsubstituierten Ether in Analogie zu der bereits mehrfach durchgeführten Darstellung des Benzylderivates **68** nicht durch Umsetzung mit Natriumhydrid und den dazugehörigen Arylhalogeniden dargestellt werden, da Arylhalogenide nicht ohne weiteres nukleophil substituierbar sind. Ein alternativer Zugang zu den gewünschten Ethern musste daher gefunden werden.

In Betracht kommende Alternativen waren verschieden aktivierte Alkohole. Eine Möglichkeit ist der Einsatz von *N,N',O*-Trialkylisoharnstoffen. Diese lassen sich analog bekannter Literaturvorschriften¹⁰¹ sehr einfach durch Addition des Alkohols an Carbodiimide darstellen. In diesem Fall wurde Cyclopent-3-en-1-ol (**67**) an *N,N'*-Diisopropylcarbodiimid (**10**) in Gegenwart katalytischer Mengen Kupfer(I)-chlorid als Lewis-Säure, bei Raumtemperatur addiert. Die Verwendung von *N,N'*-Diisopropylcarbodiimid bietet gegenüber anderen Carbodiimiden den Vorteil, dass DIC eine Flüssigkeit ist und somit keine weiteren Lösungsmittel für die Synthese benötigt werden.

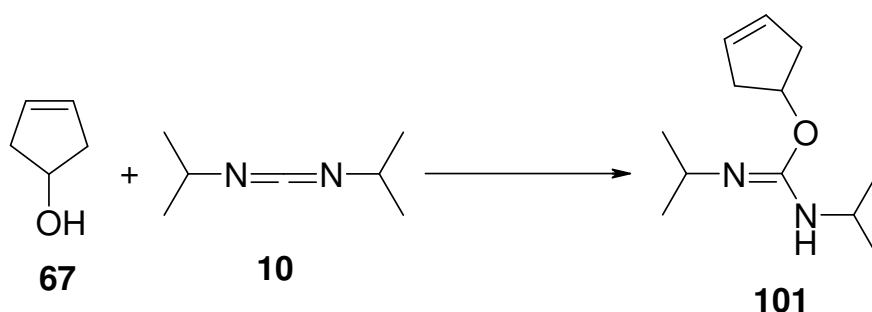


Abbildung 45: Synthese des *N,N',O*-Trialkylisoharnstoffs **101**.

Die Umsetzung erfolgt quantitativ und innerhalb von 24 Stunden. Eine anschließende Filtration über neutrales Aluminiumoxid lässt den *N,N',O*-Trialkylisoharnstoff (**101**) in hoher Ausbeute erhalten. Eine Umsetzung des Isoharnstoffs mit einem Alkoholat ließ den gewünschten Ether erwarten^{102, 103}. Jedoch konnte keine eindeutige Reaktion beobachtet werden. Vielmehr zeigten dünnschichtchromatographische Untersuchungen, dass unüberschaubare Produktgemische entstanden sind.

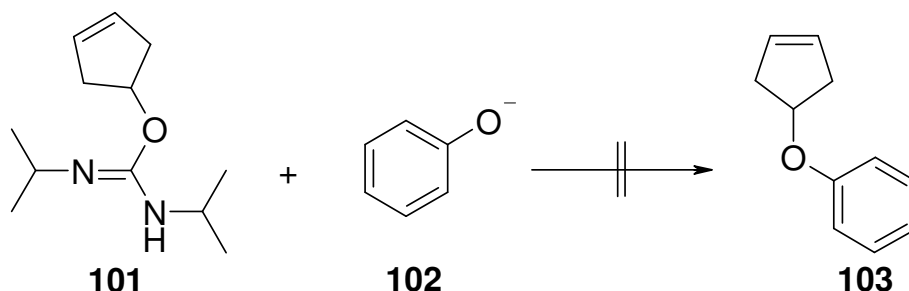


Abbildung 46: Umsetzung des *N,N',O*-Trialkylisoharnstoffs (**101**) mit Phenolat (**102**).

Eine weitere denkbare Synthese für aktivierte Alkohole besteht in der Einführung einer guten Abgangsgruppe am Alkohol, die sukzessive eine nukleophile Substitution des Alkohols erlaubt. Das entstandene Produkt kann anschließend als Alkylierungsmittel für Alkohole zur Darstellung der Ether verwendet werden.

In diesem Zusammenhang wurde anfangs versucht, durch Umsetzung von **67** mit Mesylchlorid das entsprechende Mesylat **104** zu erhalten. Es gelang allerdings auch, auch unter variierten Reaktionsbedingungen nicht **67** mit einer Mesylstruktur darzustellen.

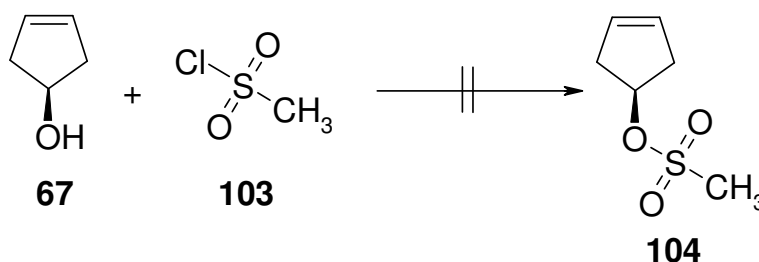


Abbildung 47: Versuchte Umsetzung von Cyclopent-3-en-1-ol mit Mesylchlorid (**103**).

Schließlich wurde auf eine von Johnson et al.¹⁰⁴ beschriebene Methode zur Gewinnung von Cyclopentenyl-Toluensulfonat zurückgegriffen. Da das hier benötigte Edukt Cyclopent-3-en-1-ol (**67**) als Zwischenstufe bereits verfügbar war (Kapitel 4) wurde die Synthesevorschrift entsprechend adaptiert.

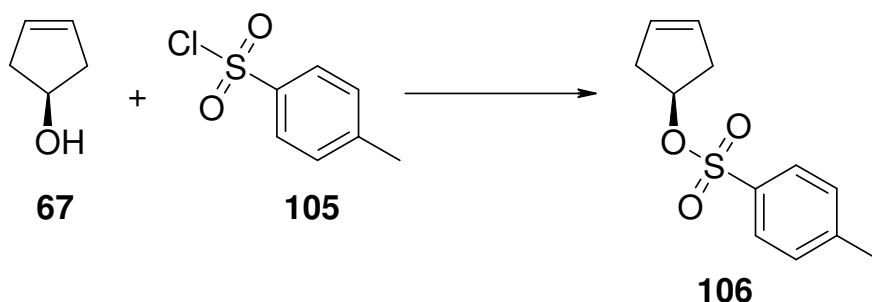


Abbildung 48: Umsetzung von Cyclopent-3-en-1-ol mit Tosylchlorid (**105**).

Dazu wird das in drei Schritten aus Dicyclopentadien (**64**) gewonnene Cyclopent-3-en-1-ol (**67**) mit Pyridin und Tosylchlorid umgesetzt und nach Ablauf von 3 Stunden (die Lösung färbt sich dabei rot) über Nacht im Kühlschrank aufbewahrt (die Lösung wird grün). Nach Aufarbeitung wird das gewünschte Produkt als weißer kristalliner Feststoff erhalten. Dieser dient schließlich als Ausgangsverbindung zur Darstellung der Ether **103**, **107** und **108**, die für die weiterführende Synthese der Amino-Template **IX-XIV** benötigt wurden.

Eine Umsetzung der entsprechenden Alkohole mit dem Tosylat **106** in wasserfreiem THF führt unter Zusatz von zwei Äquivalenten Natriumhydrid unter Erhitzen zum Rückfluss schließlich zu den benötigten Cyclopentenoletthern.

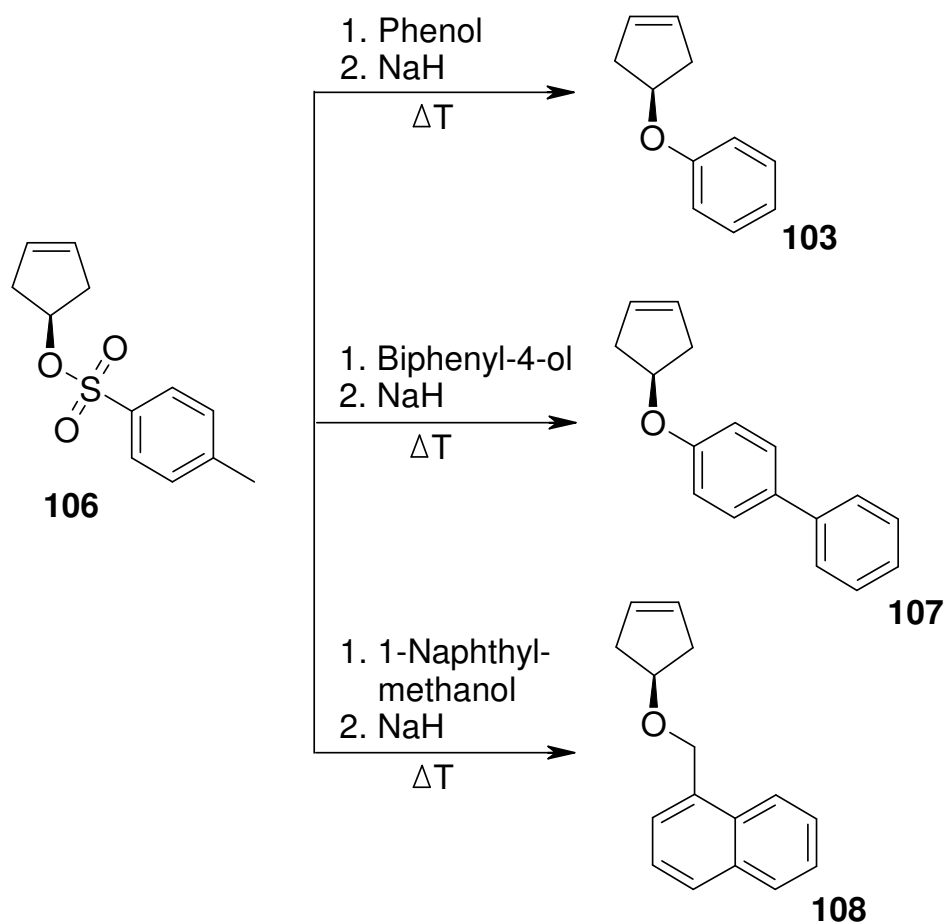


Abbildung 49: Darstellung der Intermediate **103**, **107** und **108**.

Die Reinigung der Ether erfolgte säulenchromatographisch über Kieselgel und erwies sich als relativ einfach, da die R_f -Werte von Edukt und Produkt bei geeignetem Fließmittel (z.B. Hexan mit 30 % Ethylacetat) stark differieren (R_f (Edukt) $\ll R_f$ (Produkt)).

Im nächsten Schritt erfolgt die Synthese der Epoxide durch Behandlung mit m-Chlorperbenzoesäure in Dichlormethan, wobei hier wieder verschiedene Isomere auftreten. Diese werden abermals säulenchromatographisch mit einem Lösungsmittelgemisch Hexan/Ethylacetat (7:3) isoliert. Die getrennten Diastereomerenpaare wurden ab diesem Punkt parallel umgesetzt, um die Zusammensetzung der Endprodukte auf die jeweiligen Racemate zu limitieren.

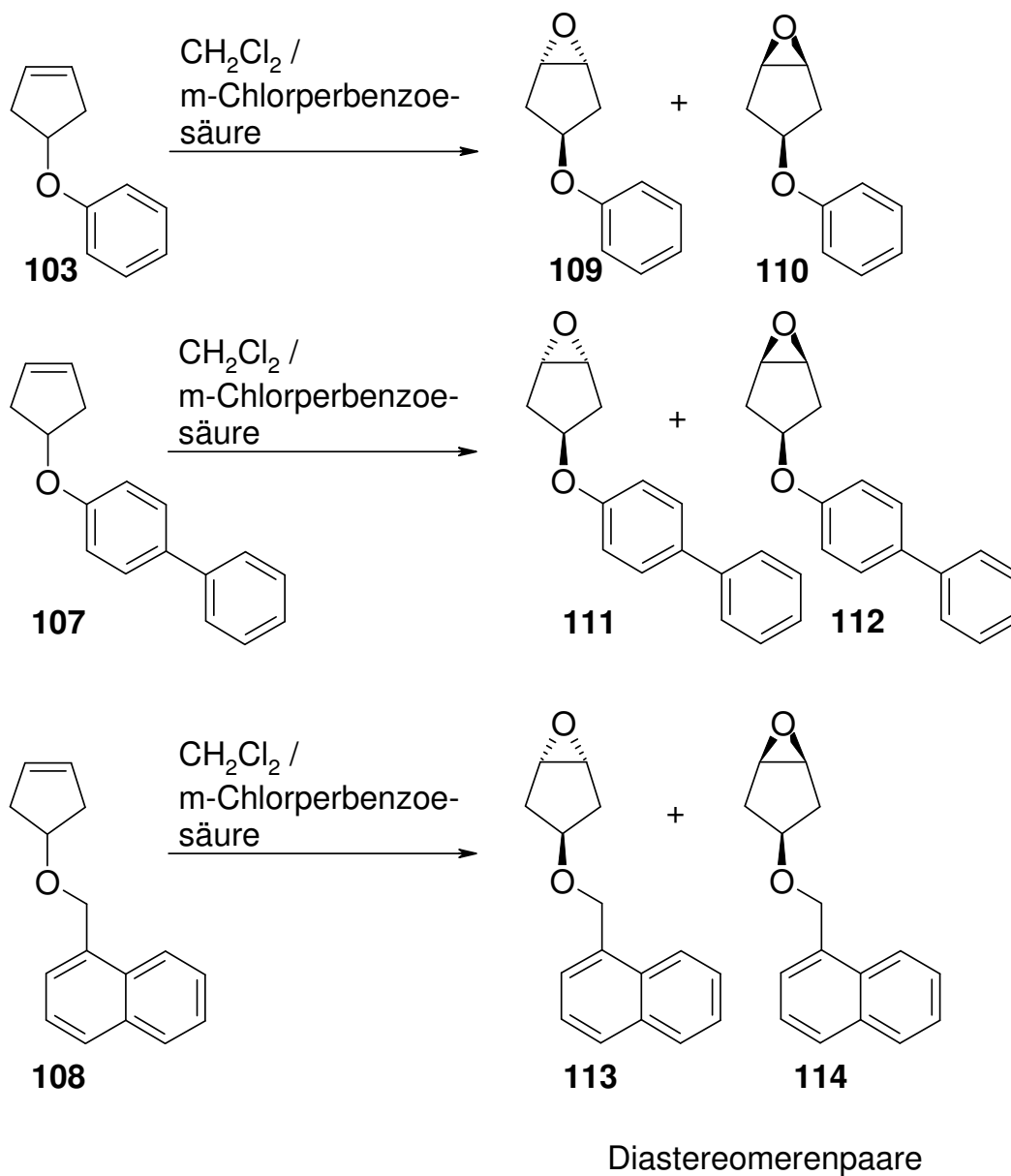
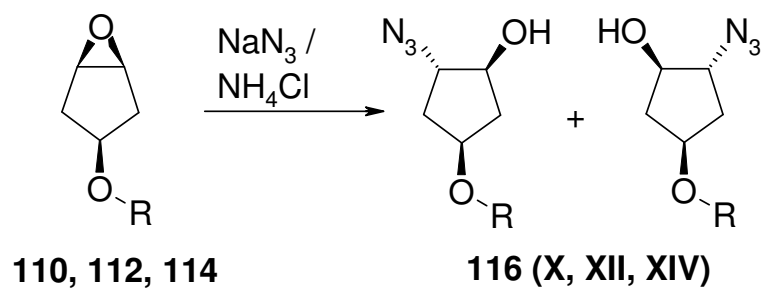
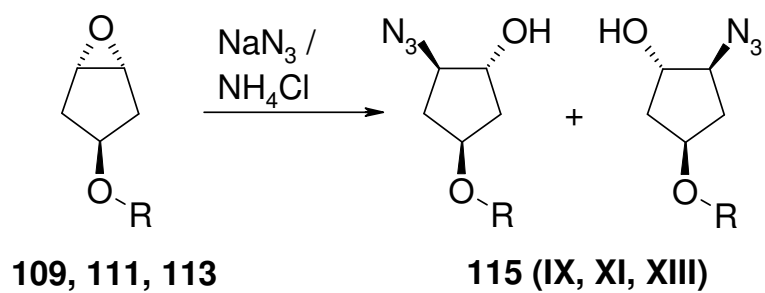


Abbildung 50: Darstellung der Epoxide 109-114 als Diastereomerenpaare.

Die Darstellung der Azide (115IX, XI, XIII; 116X, XII, XIV) erfolgt analog der bereits beschriebenen Synthese mit Natriumazid und Ammoniumchlorid in Ethanol und Wasser.



R =

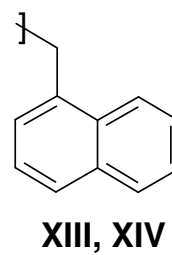
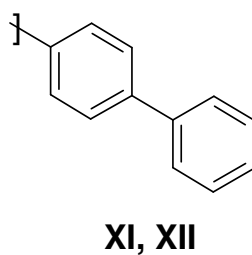
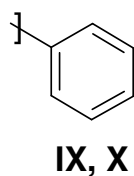


Abbildung 51: Einführung einer Azidogruppe.

Die Zielstrukturen (Template **IX-XIV**) wurden letztendlich durch selektive Reduktion der Azidogruppe mit Lithiumaluminiumhydrid in Tetrahydrofuran gewonnen.

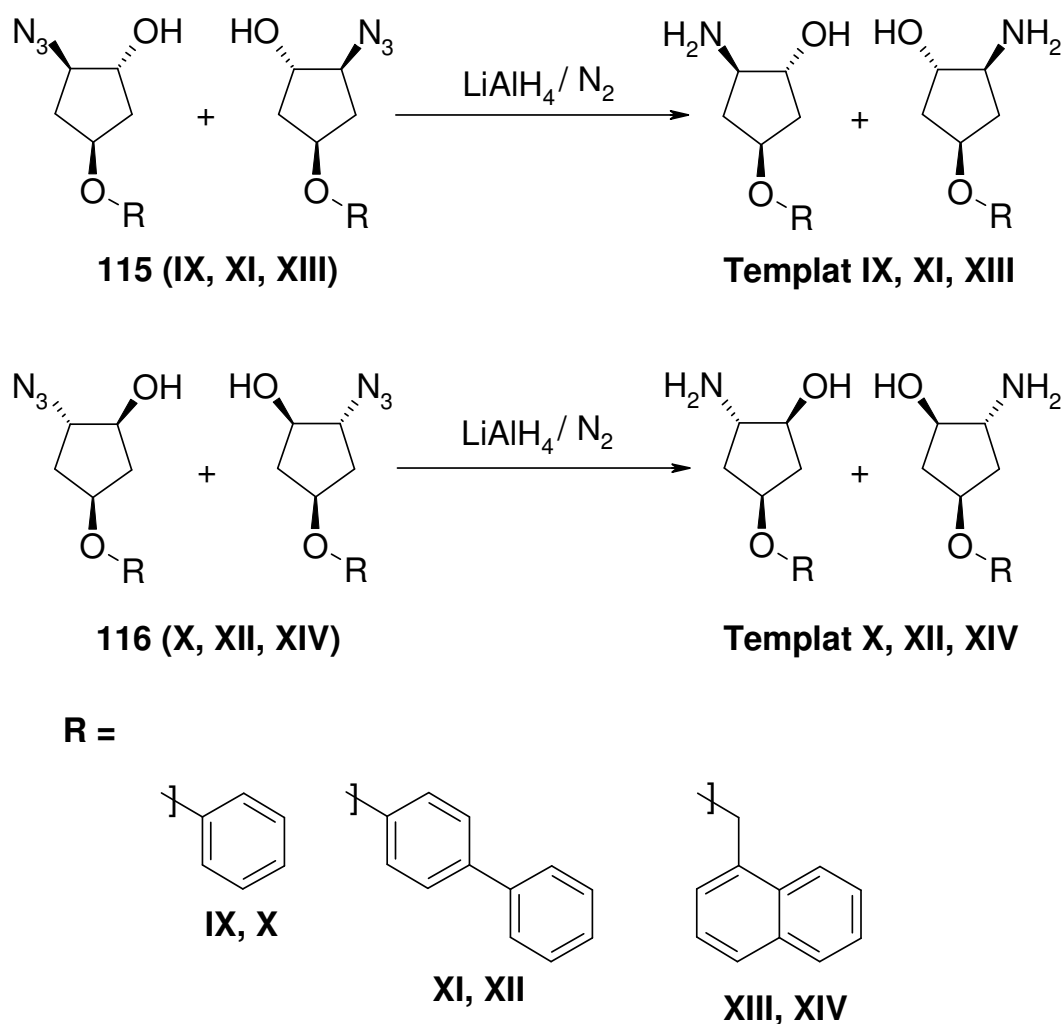


Abbildung 52: Reduktion der Azidogruppe mit Lithiumaluminiumhydrid.

Durch eine letzte Reinigungsinstanz, die Überführung der Amine in ihre korrespondierenden Hydrochloride, konnten die Zielverbindungen gewonnen und mit zutreffenden Elementaranalysen in ihrer Identität bestätigt werden.

5.3 Erweitertes Synthesekonzept

Mit Hilfe polymergebundener Acylierungsreagenzien konnten in kurzer Zeit weitere Testverbindungen über einen parallelsynthetischen Ansatz hergestellt werden. Dazu konnte die im KAPITEL 4 bereits etablierte Synthesestrategie direkt übernommen werden.

Desweiteren konnte eine Modifikation von Carbonsäurebausteinen an der Festphase (SPOS) und die sukzessive Übertragung auf die Amino-Templates unternommen werden.

Dabei wurde 4-Fluor-3-nitrobenzoesäure^{53, 105, 106} als Quelle zur schnellen Bereitstellung einer molekularen Vielfalt in der Literatur bereits beschrieben. Diese molekulare Basiseinheit eignet sich exzellent zur Festphasensynthese und eröffnet

vielfältige Möglichkeiten zur Diversifizierung. Ausgehend von polymergebundener 4-Fluor-3-nitrobenzoesäure kann eine Vielzahl verschiedener Heterocyclen, wie Benzimidazole¹⁰⁷⁻¹⁰⁹, Benzimidazolinone¹¹⁰, 2-Aminobenzimidazole, S-Alkyl-2-thio-benzimidazole^{108, 111}, Benzimidazol-2-thione¹¹¹ etc., synthetisiert werden.

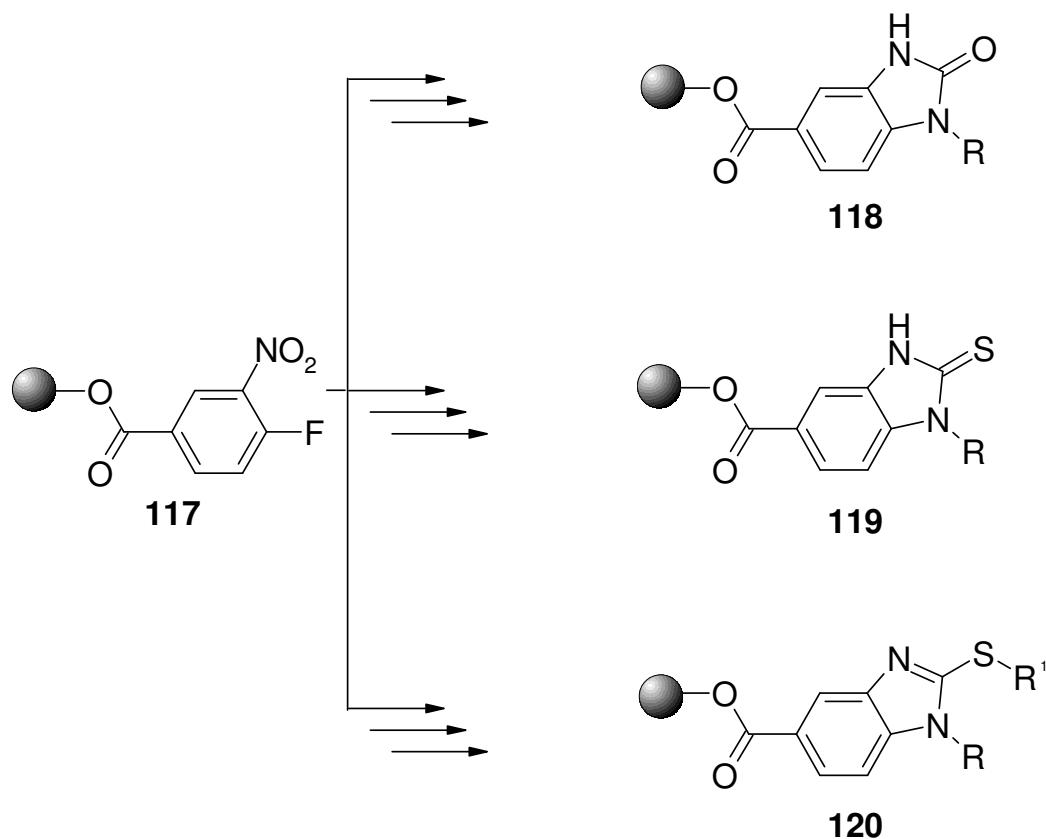


Abbildung 53: Exemplarische Festphasensynthesen ausgehend von polymergebundener 4-Fluor-3-nitrobenzoesäure.

Die hierbei intermediär erhaltenen 4-Aminoalkyl-3-nitrobenzoesäuren wurden unter anderem in diesem Teil der Arbeit als Ausgangspunkt für weitere Syntheseschritte genutzt. Dazu wurde die Säure unter Standardbedingungen an den Kenner-Linker (**2**) gekuppelt und die 4-Fluor-Position anschließend durch ein entsprechendes Nukleophil substituiert. In diesem Fall wurde Hexamethylenimin als sekundäres Amin eingesetzt.

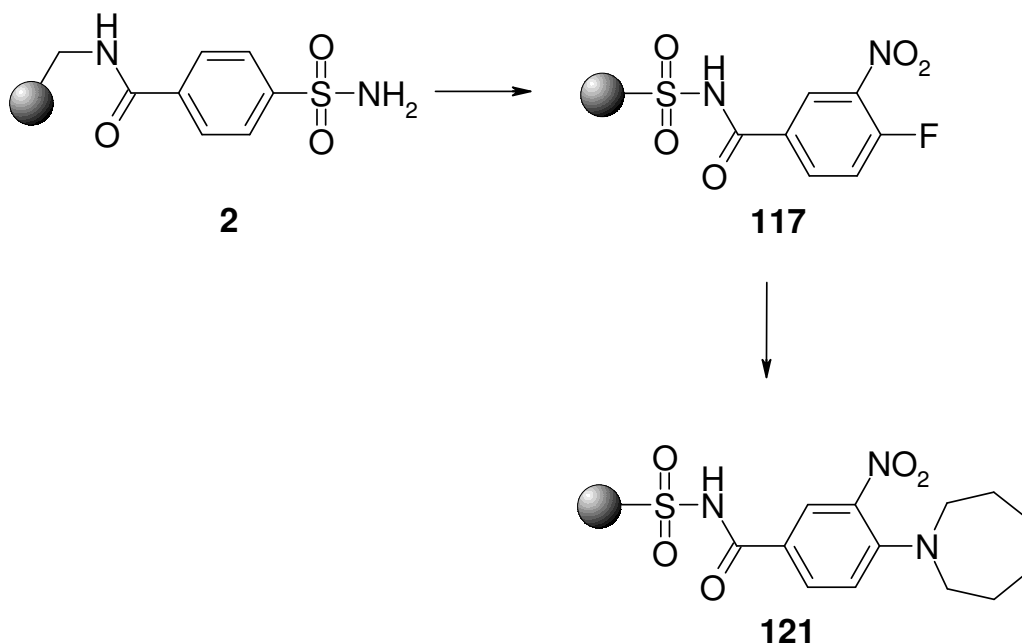


Abbildung 54: Nukleophile Substitution der 4-Fluor-Position durch Hexamethylenimin.

Das so dargestellte polymergebundene Carbonsäurederivat **121** wird anschließend nach Aktivierung des Kenner-Linkers analog der im KAPITEL 4 besprochenen Synthesestrategie auf die in Lösung hergestellten racemischen Amino-Template **VII-XIV** im Sinne einer cPASP-Synthese übertragen. In diesem abschließenden Übertragungsschritt wird ein zusätzliches Diversitätselement durch Variation der Aminokomponente eingeführt. So konnte ein Set von 88 Testkandidaten vergleichsweise einfach und schnell hergestellt werden, wobei den hohen Ansprüchen hinsichtlich Reinheit und Abwesenheit unerwünschter Begleitstoffe für anschließende biologische Testungen entsprochen werden konnte.

5.4 Parallelsynthese von 2-Amino-4-alkoxycyclopentanol

Parallel zur Synthese der Amino-Template **VII-XIV** wurden die polymergebundenen Acylierungsreagenzien bereitgestellt. Hierzu wurde der bereits im KAPITEL 2 eingehend beschriebene Kenner-Linker verwendet. Die freien Aminogruppen der entsprechenden Amino-Template konnten durch Umsetzung mit der aktivierten Form des Kenner-Linkers in die entsprechenden Amide überführt werden. Hierbei wurde unter anderem für fünf Derivate auf die von Heidler²¹ entwickelte, alternative Aktivierungsmethode zu den bereits etablierten Aktivierungsmethoden zurückgegriffen (KAPITEL 2). Die *N*-Acylsulfonamidstruktur des Kenner-Linkers wurde durch die Umsetzung mit *N,N*-Diisopropyl-*O*-2,3,4,5,6-pentafluorbenzyl-isoharnstoff (**122**) zu den korrespondierenden *N*-Acyl-*N*-alkyl-sulfonamiden (**123**) alkyliert, respektive

aktiviert. Die Übertragung des Acylrestes auf ein Nukleophil wird durch den Pentafluorphenylmethylsubstituenten erleichtert.

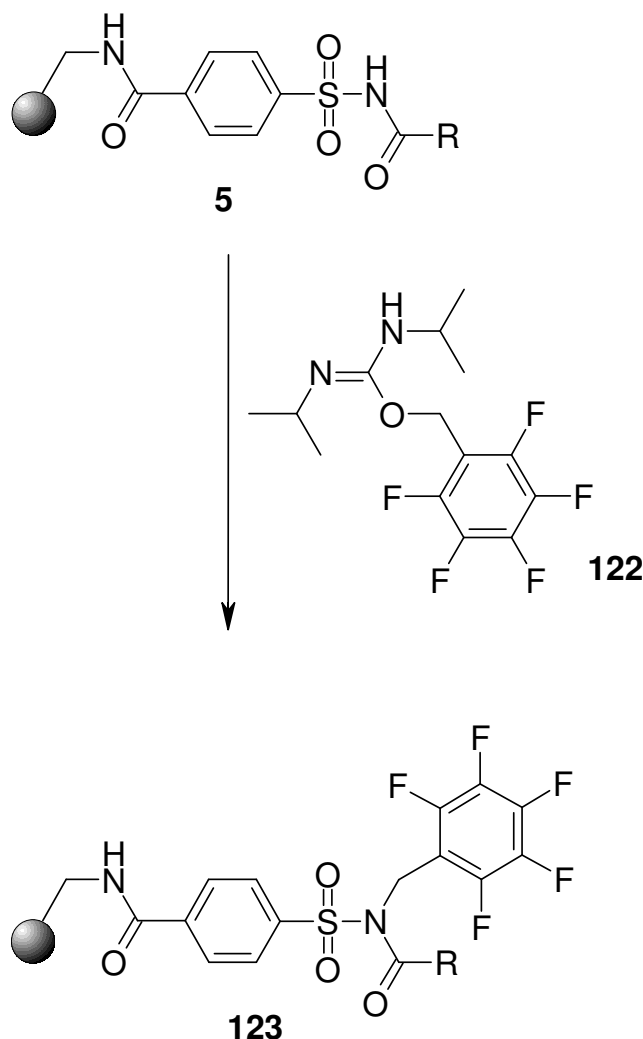
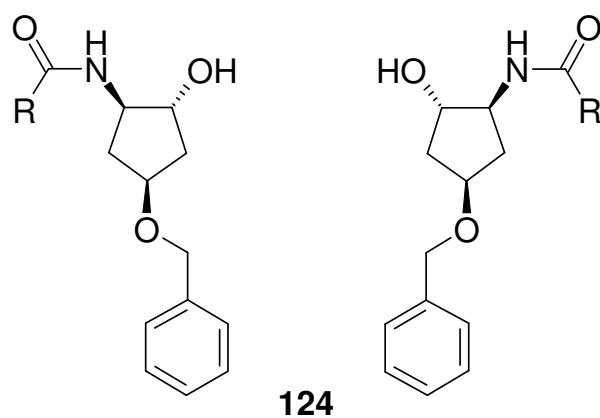


Abbildung 55: Alternative Isoharnstoff-Aktivierung des modifizierten Kenner-Linkers.

Bei den acht verschiedenen ethersubstituierten Amino-Templaten **VII-XIV** handelt es sich jeweils um ein Racemat, so dass insgesamt 16 in ihrer Stereochemie unterschiedliche Amino-Templates zur Acylierung zur Verfügung stehen. Infolgedessen konnten durch Parallelsynthese 88 Testverbindungen dargestellt werden, wobei jede erhaltene Testverbindung aus einem Racemat besteht.

Dabei konnten die folgenden Substanzsets der Verbindungen **124A-K**, **125A-K**, **126A-K**, **127A-K**, **128A-K**, **129A-K**, **130A-K** und **131A-K** für biologische Testungen bereitgestellt werden:



R =

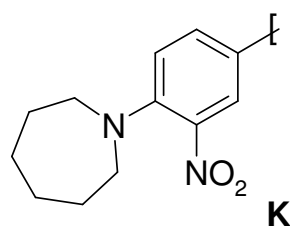
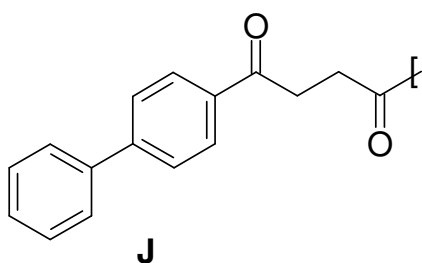
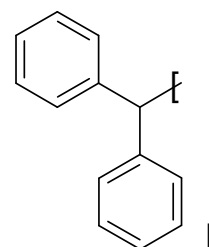
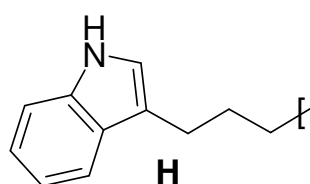
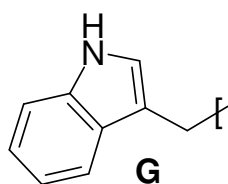
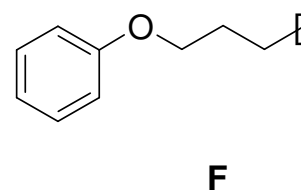
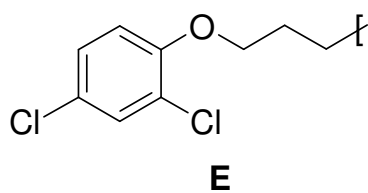
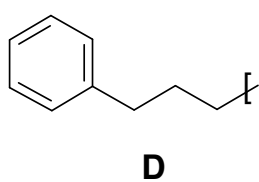
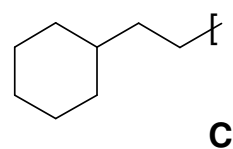
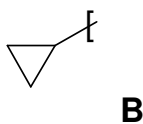
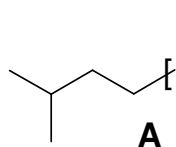
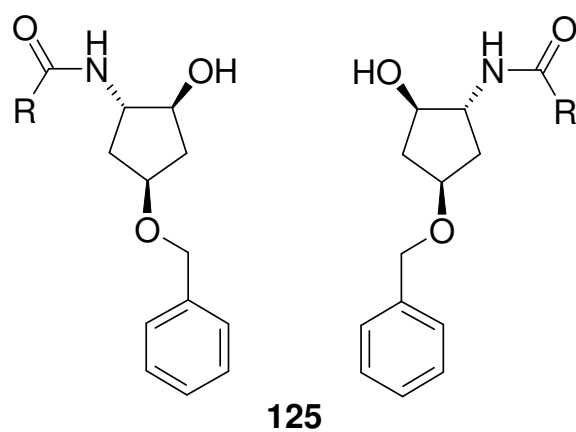


Abbildung 56: Substanzbibliothek auf Basis von Templat VII.



R =

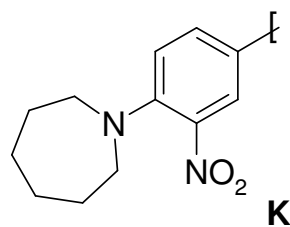
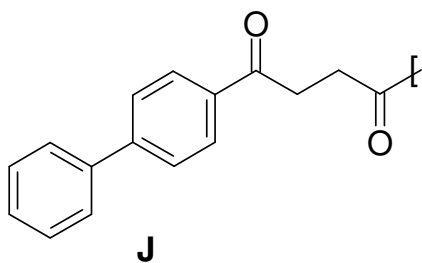
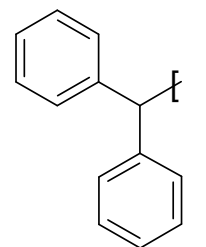
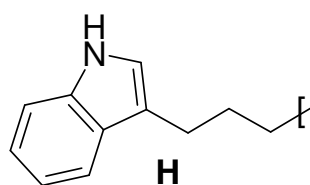
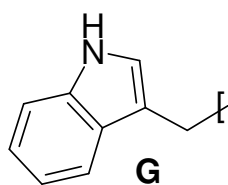
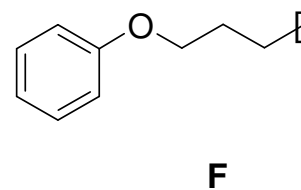
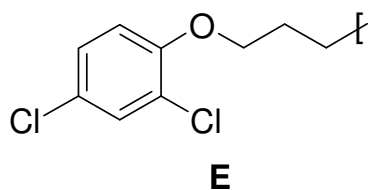
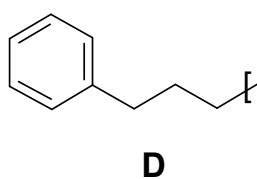
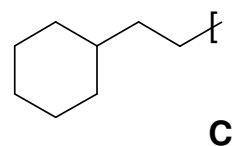
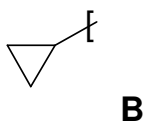
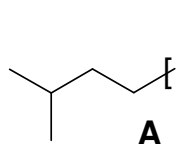
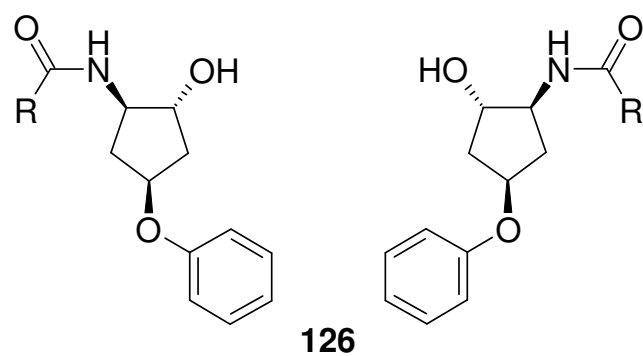


Abbildung 57: Durch den Einsatz von Templat **VIII** wird diese Gruppe von **125A-K** bereitgestellt.



R =

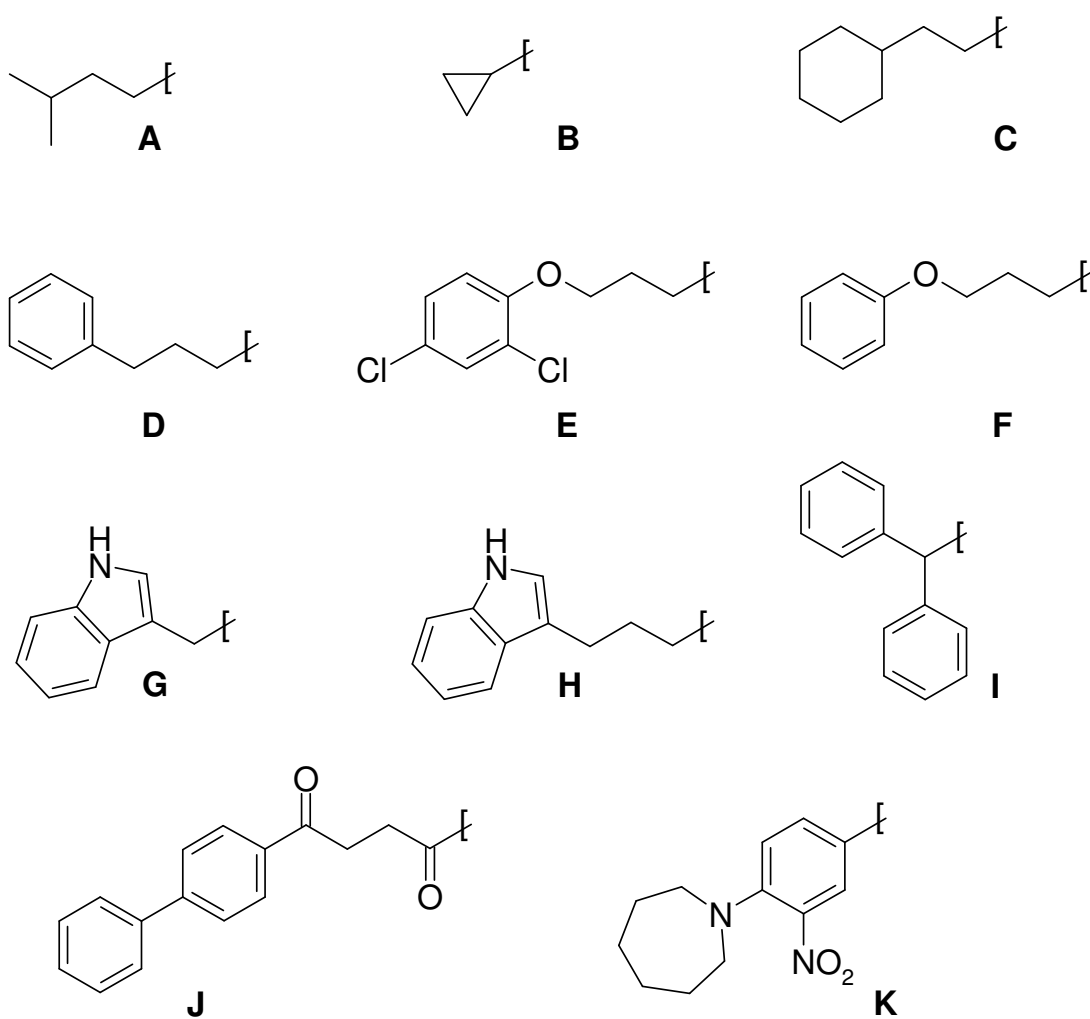
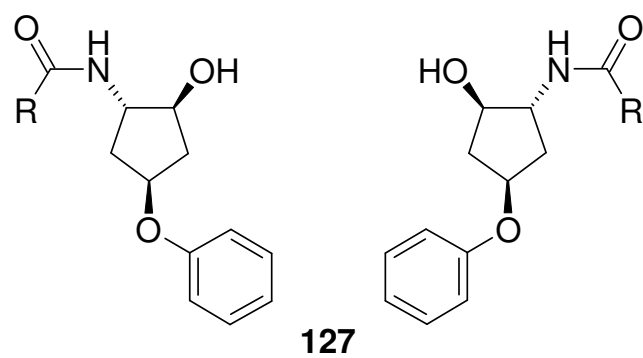


Abbildung 58: Substanzbibliothek auf Basis von Templat IX.



R =

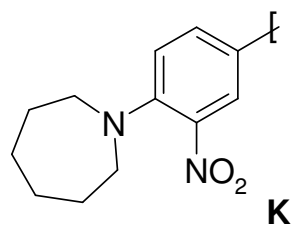
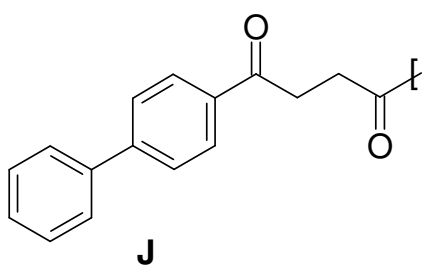
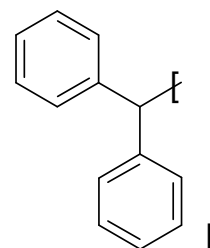
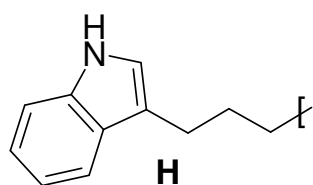
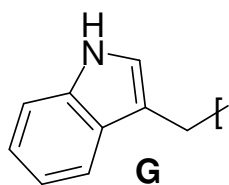
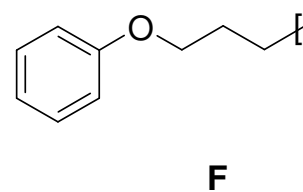
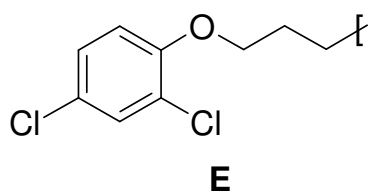
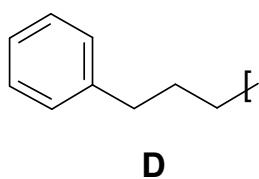
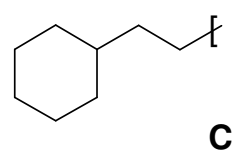
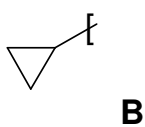
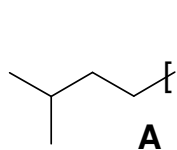
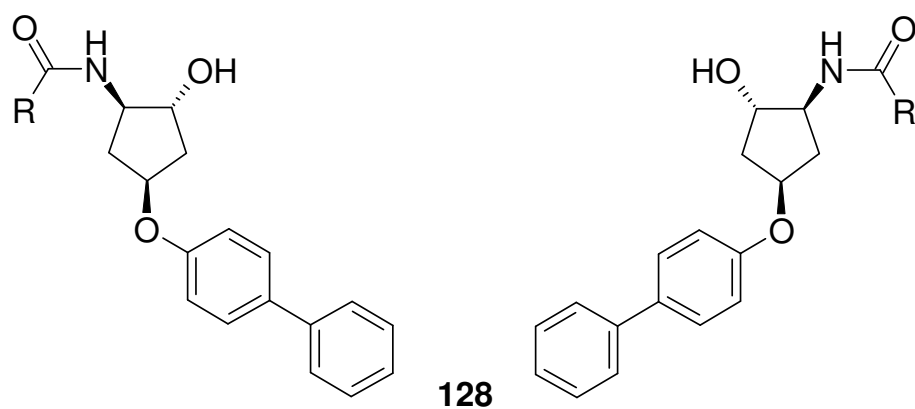


Abbildung 59: Substanzbibliothek basierend auf Templat X.



R =

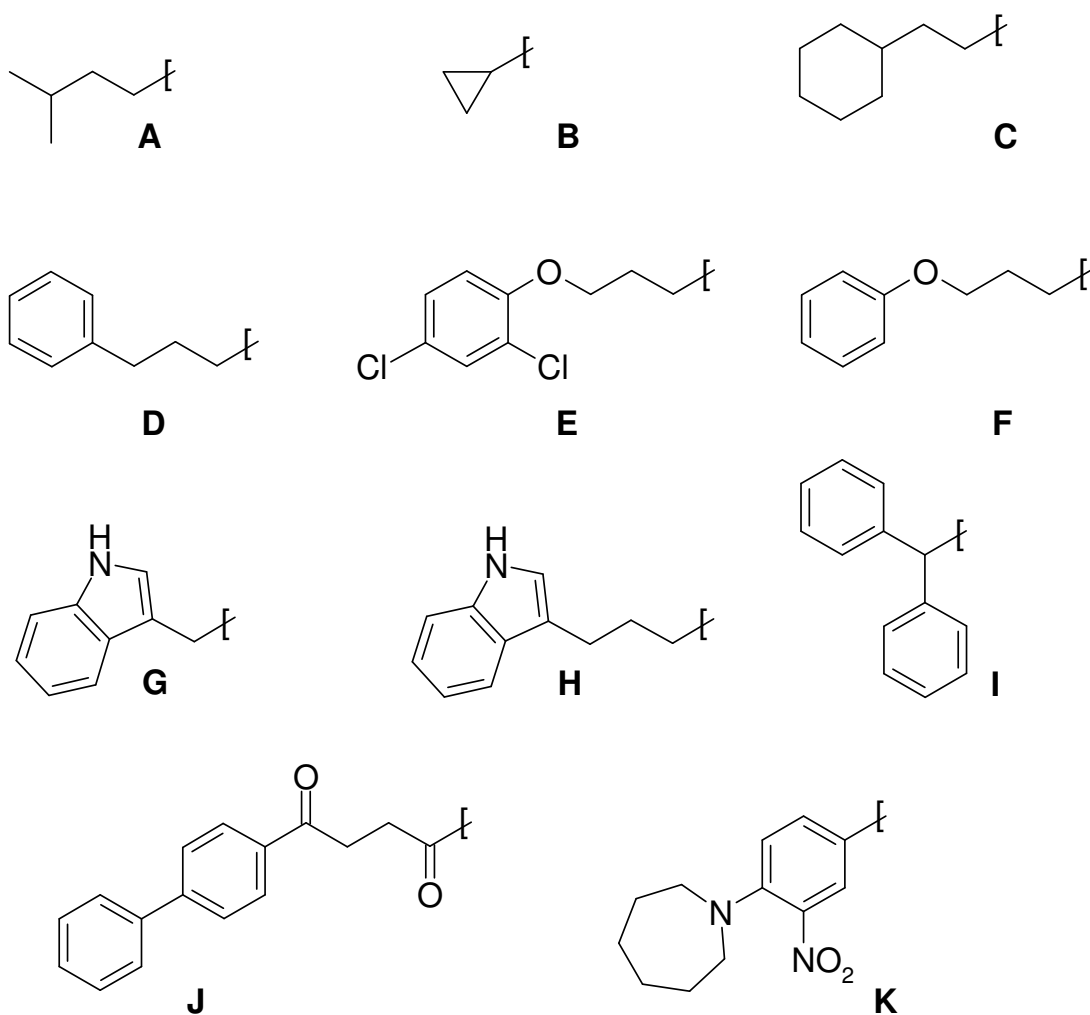
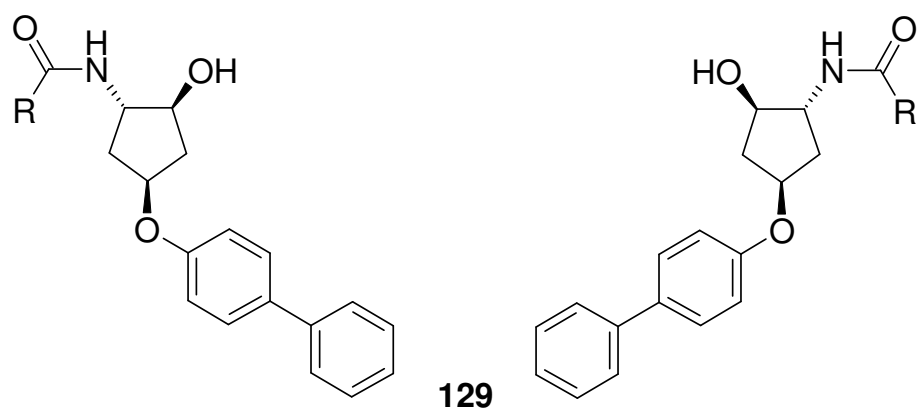


Abbildung 60: Substanzbibliothek basierend auf Templat **XI**.



R =

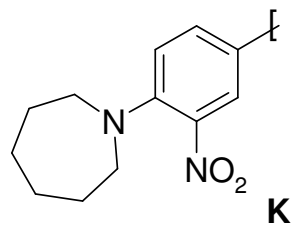
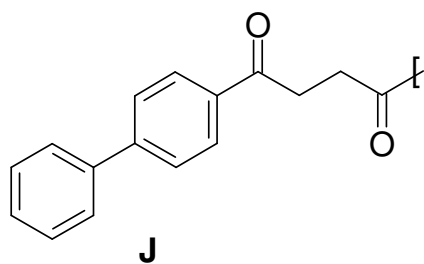
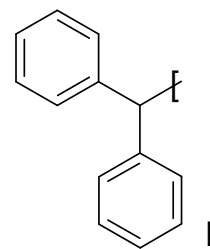
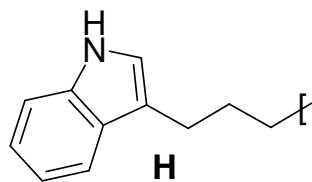
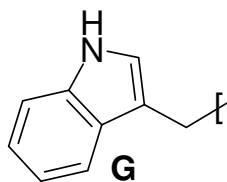
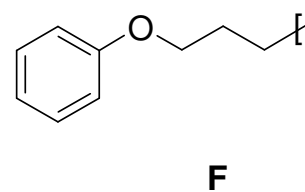
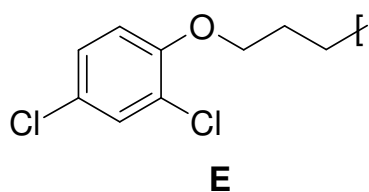
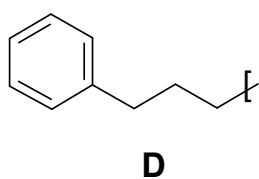
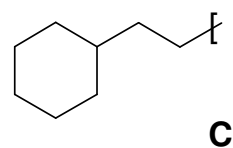
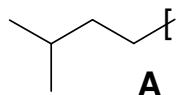
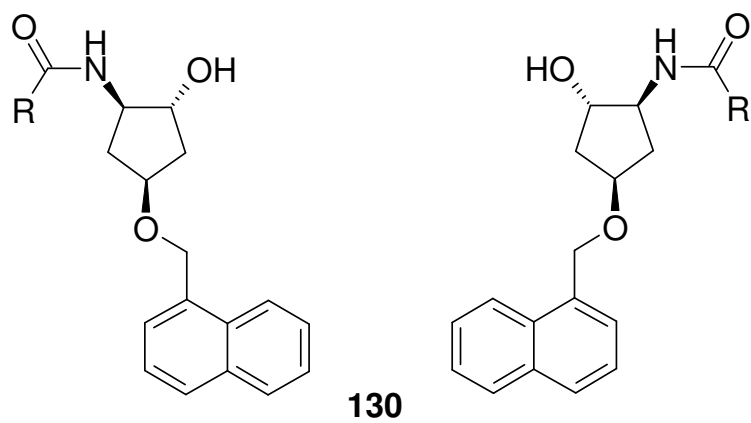


Abbildung 61: Substanzbibliothek basierend auf Templat **XII**.



R =

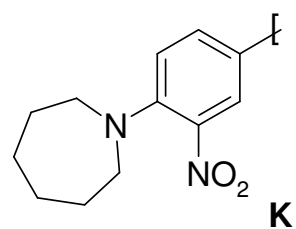
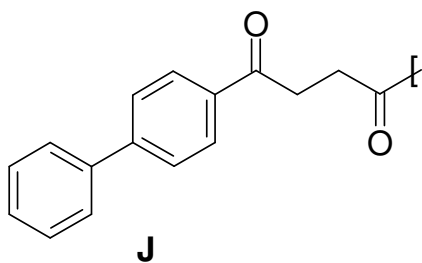
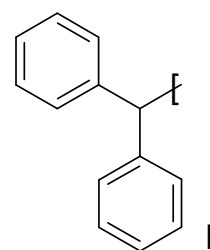
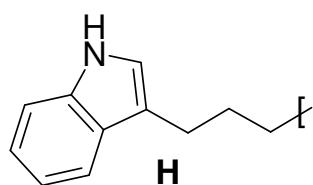
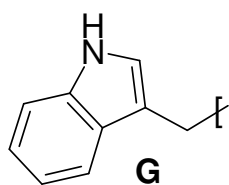
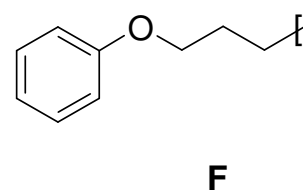
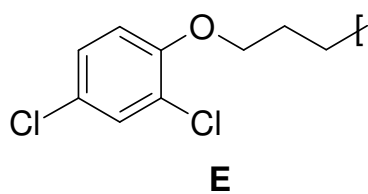
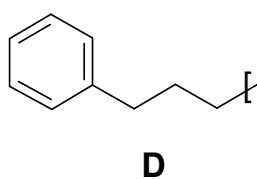
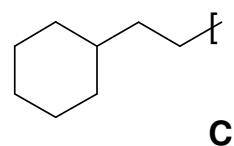
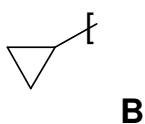
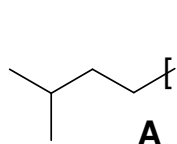
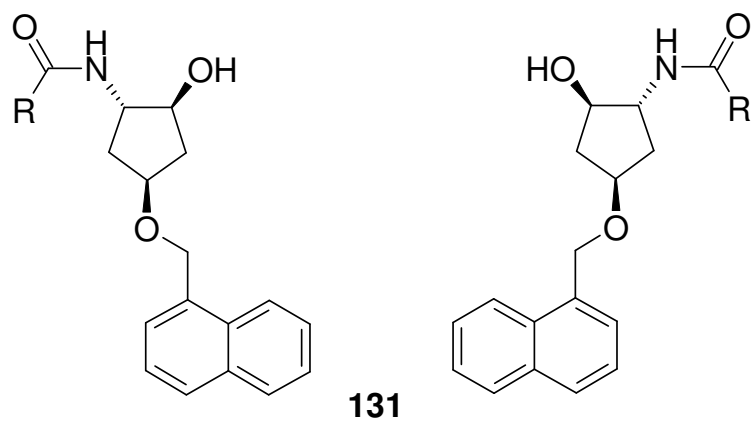


Abbildung 62: Substanzbibliothek basierend auf Templat **XIII**.



R =

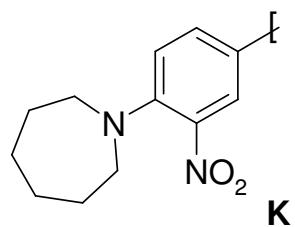
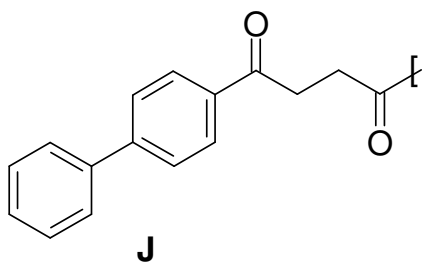
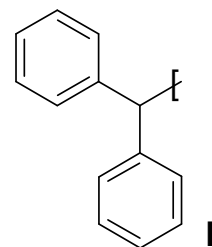
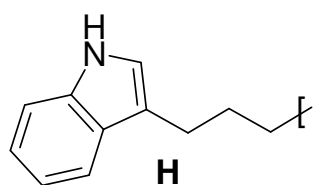
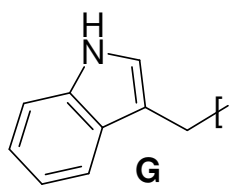
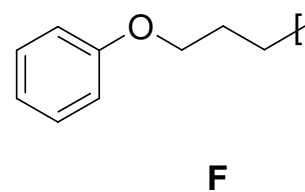
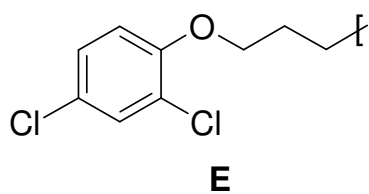
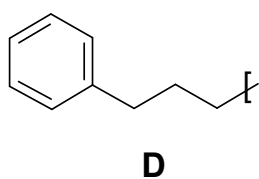
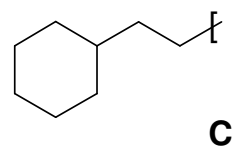
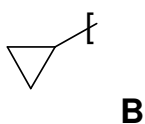
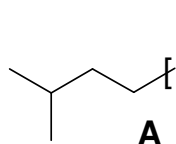


Abbildung 63: Substanzbibliothek basierend auf Templat **XIV**.

Anschließend wurden alle Produkte routinemäßig über SPE-Kartuschen gegeben und mittels MPLC aufgereinigt, um eventuell anfallende Verunreinigungen wie Salze, Reagenzienreste oder Bruchstücke des polymeren Trägers zu entfernen. Die so erhaltenen Verbindungen wurden alle per HPLC auf Ihre Reinheit untersucht, wobei 84 Substanzen eine Reinheit > 80 % und nur vier Substanzen eine Reinheit von < 80 % zeigten. Somit konnte gewährleistet werden, dass die gewonnenen Proben den Qualitätsstandards für parallelgewonnene Substanzbibliotheken entsprechen⁵¹ und somit für biologische Testungen zur Verfügung gestellt werden konnten. (80/80-Standard).

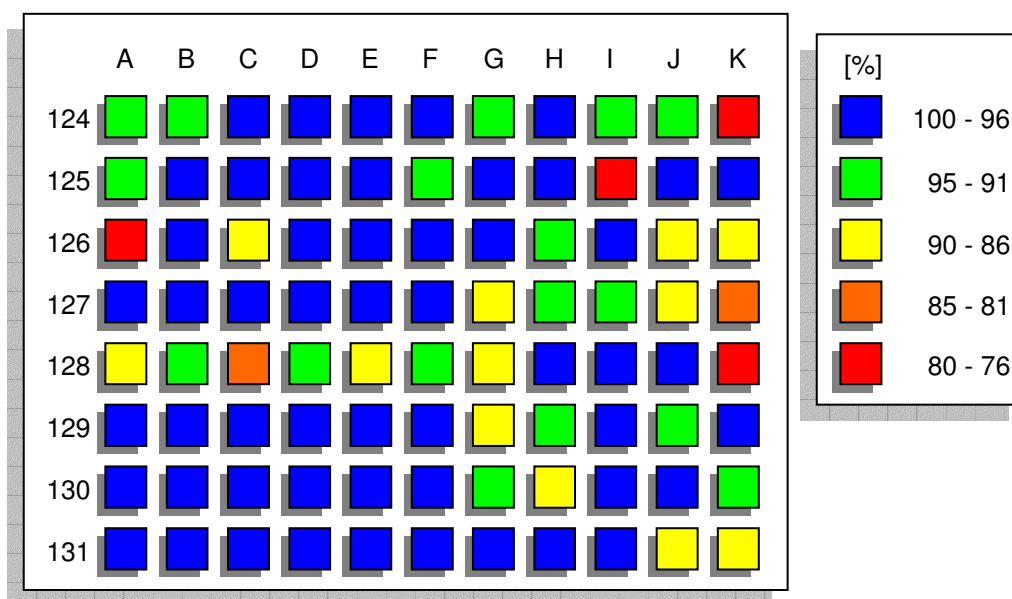


Abbildung 64: Zusammenstellung der relativen Reinheiten [%] der erhaltenen Produkte **124A-K** bis **131A-K**.

5.5 Stereochemische Aspekte

Bei einer Betrachtung der Amino-Template **VIII-XIV** ist die Stereochemie von zentraler Bedeutung und soll daher an dieser Stelle näher betrachtet werden.

Die Amino-Template **VIII-XIV** besitzen jeweils drei Stereozentren. Diese sind in der exemplarischen Darstellung in Abb. 65 mit den gelben Pfeilen gekennzeichnet, wobei die Stereozentren der Aminogruppe (blaue Kugel) und der OH-Gruppe (rote Kugel) immer *trans*-ständig zueinander sind. Im Folgenden wird dieser Umstand eingehender beleuchtet.

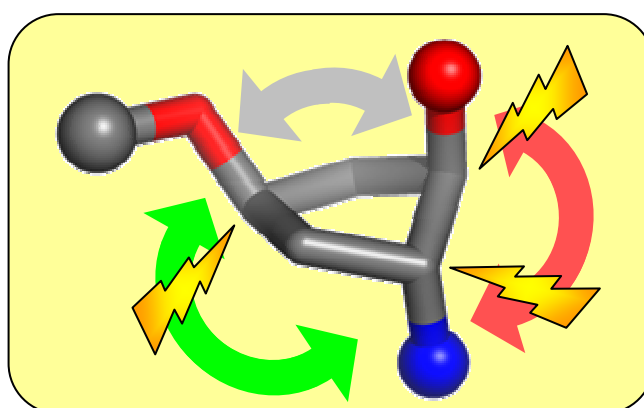


Abbildung 65: Räumliche Orientierung der drei Stereozentren.

Da bei der Synthese der Amino-Template von achiralen Cyclopentadien (**65**) ausgegangen wird, werden die drei oben gekennzeichneten Stereozentren im Laufe der Synthese gebildet.

Zunächst aber entsteht in Folge der Synthese ausgehend von Dicyclopentadien das Cyclopent-3-en-1-ol (**67**), welches sich durch eine Symmetrieebene auszeichnet und dadurch nicht chiral ist.

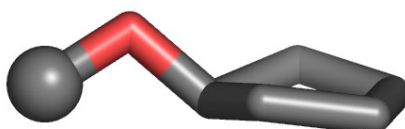


Abbildung 66: Räumliche Struktur von Cyclopent-3-en-1-ol.

Durch eine Oxidation mit *m*-Chlorperbenzoesäure in Dichlormethan wird die Epoxid-Gruppe eingeführt. Auf dieser Stufe entsteht ein Isomerengemisch. Es liegen hier Diastereomere vor, die als *cis/trans*-Isomere auftreten.

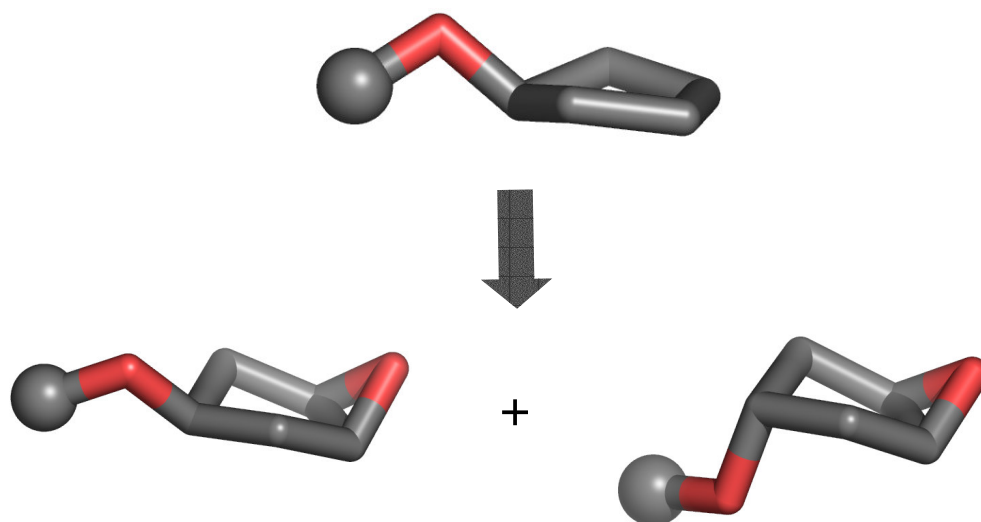


Abbildung 67: Darstellung des Isomerengemisches auf der Stufe der Epoxide.

Um am Ende der Synthese die Anzahl an Stereoisomeren zu limitieren, wurde hier eine Trennung der Diastereomere vorgenommen. Diese Trennung erfolgte unter optimierten Bedingungen verhältnismäßig problemlos, da sich Diastereomere in der Regel in ihren physikalischen und chemischen Eigenschaften wie z.B. Siede-, Schmelzpunkt, Dichte, Löslichkeit, etc. unterscheiden. Die Trennung der Diastereomere erfolgte daher auf dieser Stufe säulenchromatographisch mit einem Hexan/Ethylacetat (7:3) Lösungsmittelgemisch über Kieselgel. Die Zuordnung der Stereochemie der erhaltenen Isomere erfolgte zunächst analog Constantino et al.⁹⁰ mit Hilfe IR-spektroskopischer Untersuchungen. Die Diastereomere unterscheiden sich bezüglich einer Bande im IR-Spektrum.

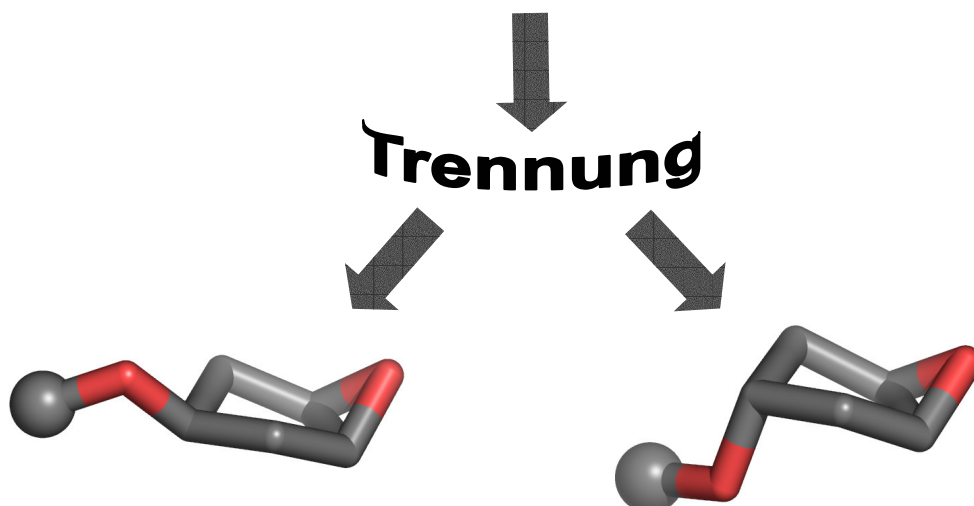


Abbildung 68: Getrennte Diastereomerenpaare.

Ab diesem Punkt wurden die getrennten Diastereomerenpaare weiter parallel umgesetzt. Unter Einführung einer Azidogruppe kommt es zur Ringöffnung und damit zur Ausbildung der drei Stereozentren. Die räumliche Anordnung der Atome bleibt bis zu den Endverbindungen erhalten.

Bei der Azideinführung wurden die Reaktionsbedingungen so gewählt, dass eine S_N2 -Reaktion abläuft, so dass gewährleistet werden konnte, dass am Ende der Synthesesequenz die Verbindungen jeweils als Racemate (= je ein Enantiomerenpaar) auftreten. Eine Reihe von Experimenten, wie chirale HPLC, sowie die Aufnahme einer Röntgenkristallstruktur bestätigen diesen Befund (siehe unten).

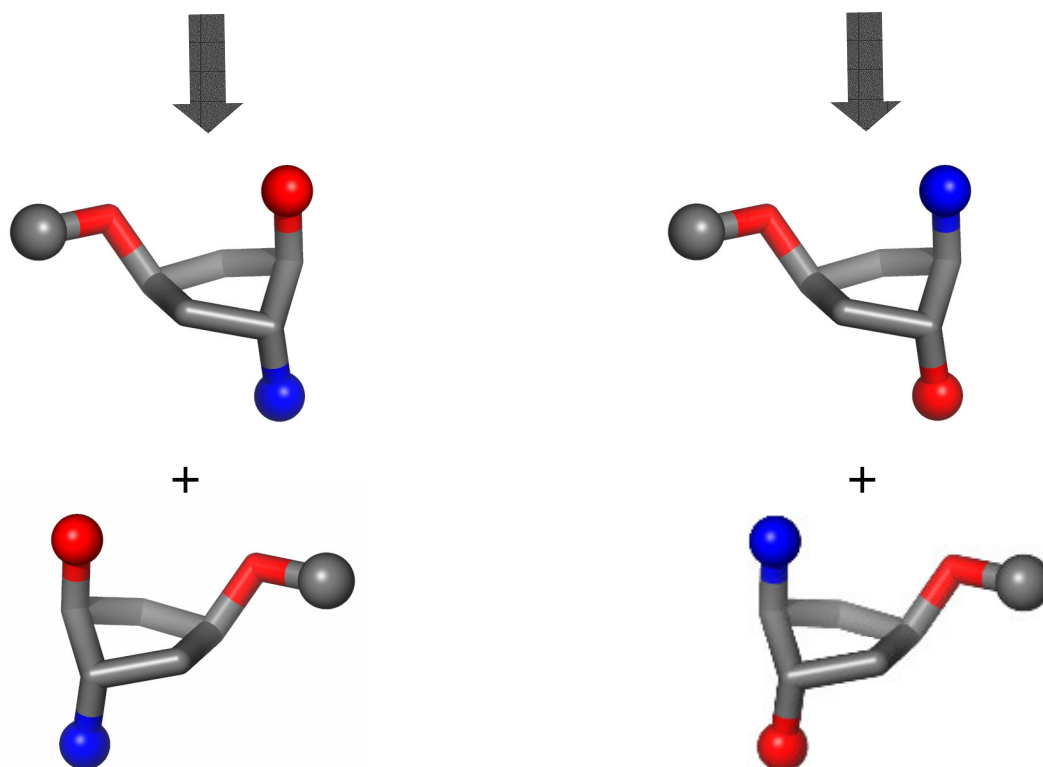


Abbildung 69: Dargestellte Enantiomerenpaare.

Theoretisch sind neben den abgebildeten beiden Racematen noch die entsprechenden *cis*-Stereoisomere der OH-Gruppe zur Aminogruppe vorstellbar.

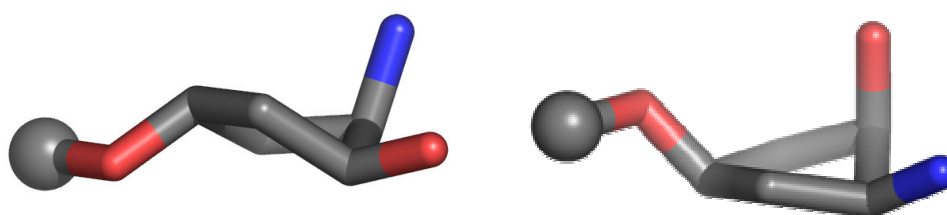


Abbildung 70: NH/OH *cis*-Isomere.

Diese Stereokonformation entsteht jedoch nur unter S_N1 -Bedingungen und konnte daher unter den hier gewählten Reaktionsbedingungen nicht beobachtet werden.

Betrachtet man den Reaktionsschritt der Azideinführung, in dem die räumliche Anordnung der Atome festgelegt wird, so wird die Erklärung für diese Diskriminierung deutlicher:

Ein Angriff des Nukleophils (Azid-Gruppe) aus Richtung des Epoxidringes (roter Pfeil) ist sterisch gehindert. Eine S_N1 -Reaktion ist unter den gewählten Bedingungen unwahrscheinlich, da ein sehr hoher Überschuss des Nukleophils eingesetzt wird.

Das Nukleophil kann unter den gewählten Bedingungen vielmehr nur von einer Seite den Epoxidring attackieren (grüner Pfeil) und greift demnach von der Rückseite an einem der beiden C-Atome des Oxiranringes an. Aus dieser S_N2 -Reaktion entstehen schließlich unter Ringöffnung die zwei Enantiomere der bereits erwähnten Racemate.

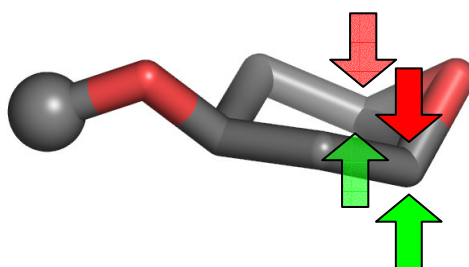


Abbildung 71: Schematische Darstellung des möglichen Angriffs des Nukleophils an den Epoxidring (grüne Pfeile).

Obwohl aus achiralem Material ohne chirale Hilfsreagenzien drei Stereozentren aufgebaut wurden, müssen nach unserer Analyse Racemate erhalten worden sein. Da in einem Racemat die Enantiomere im Verhältnis 1:1 vorliegen, musste um eine Fehlinterpretation des Reaktionsverlaufs auszuschließen, genau dies bewiesen werden:

1). Eine säulenchromatographische Racemattrennung unter Verwendung einer chiralen Säule (Chiracel® OD-H column) wurde erfolgreich durchgeführt. Area (%) = 50,327 (Peak 1 von links) / 49,673 (Peak 2 von links, grau unterlegt). Hierbei erfolgt die Trennung über die Komplexstabilität (0-26,47 min. 90:10 Hexan/Isopropanol-linear in 10 min. von 90:10 auf 70:30-isokratisch 70:30 Hexan/Isopropanol).

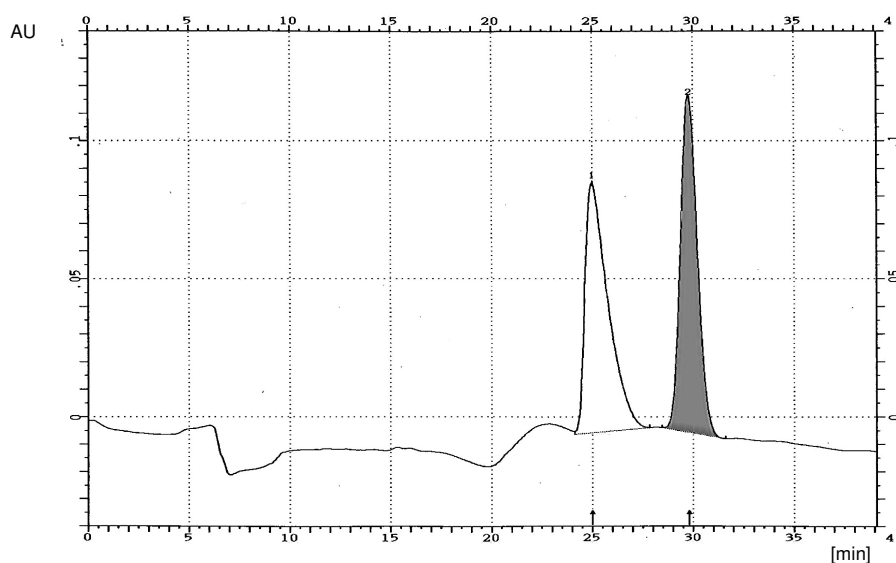


Abbildung 72: Säulenchromatographische Enantiomerentrennung von **127C**.

2). Mit einer Röntgenstrukturanalyse konnte durch eine Spiegelebene gesichert werden, dass die Enantiomere im Verhältnis 1:1 auftreten.

Abschließend wurde zur Aufklärung der gesamten Stereochemie eine Röntgenstrukturanalyse von Templat **VIII** aufgenommen. Dadurch wurde die Stereochemie der drei enthaltenen Stereozentren abgesichert.

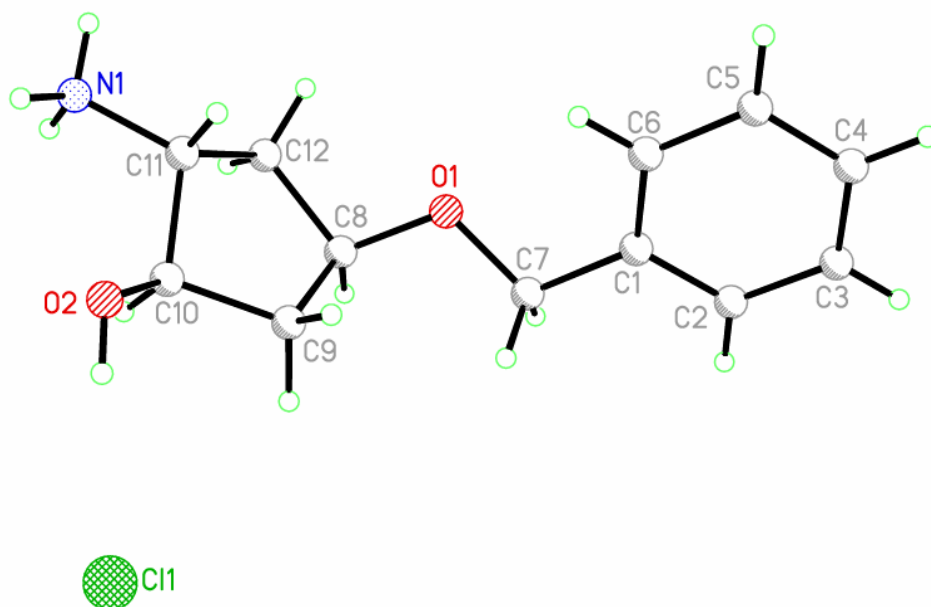


Abbildung 73: Röntgenkristallstruktur von Templat **VIII** (**100**) als Hydrochlorid

Dreht man das Molekül so lässt sich die *cis*-Anordnung der Sauerstoffatome eindeutig erkennen.

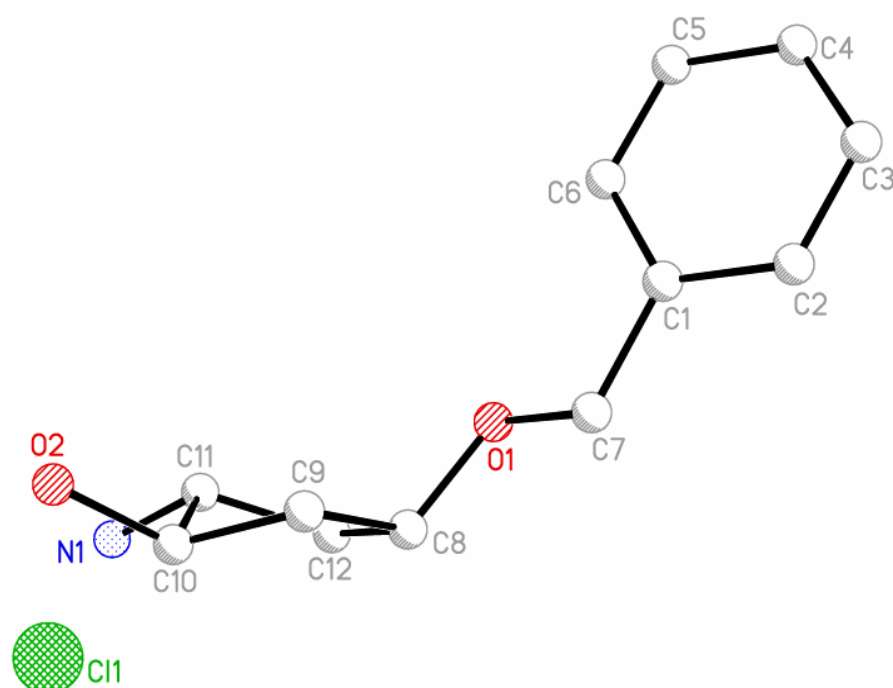


Abbildung 74: Röntgenkristallstruktur von Templat **VIII (100)** als Hydrochlorid

Die Zuordnung der Stereochemie auf der Stufe der Epoxide und damit die räumliche Anordnung der Atome in den Endverbindungen konnte dadurch bestätigt werden. Durch die vorteilhafte Wahl der Reaktionsbedingungen konnte somit gewährleistet werden, dass am Ende je zwei Racemate eines Templates erhalten werden konnten und nicht, wie im ungünstigsten denkbaren Fall, ein Gemisch aus acht verschiedenen Stereoisomeren.

5.6 Biologische Evaluation

Die synthetisierten Verbindungen **125A-K**, **127A-K**, **129A-K** und **131A-K** wurden am Rega Institut in Leuven, Belgien auf ihre antivirale Aktivität untersucht. Die Substanzen wurden gegenüber HERPES SIMPLEX, VIRUS-1 und -2, VACCINIA VIRUS, COXSACKI VIRUS B4, REOVIRUS-1, VESICULAR STOMATITIS VIRUS, PARAINFLUENZA-3 VIRUS, PUNTA TORO VIRUS und SINDBIS VIRUS getestet. Dabei zeigte sich, dass der Großteil der Verbindungen keine herausragenden bzw. ausreichenden antiviralen Aktivitäten in der getesteten Konzentration aufweisen. In der folgenden Tabelle sind die Ergebnisse einiger Verbindungen aufgeführt, die zum Teil antivirale Aktivitäten gegenüber dem REOVIRUS-1 zeigten.

Nr.	IC ₅₀
125 A	120
125 B	120
125 D	120
125 F	120
125 G	120
127 B	120
127 H	120
131 B	120
Ribavirin	100

Abbildung 75: IC₅₀-Werte einiger Verbindungen im Vergleich zur Referenz Ribavirin in [μM].

In Relation zur Referenzsubstanz Ribavirin zeigen die ausgesuchten Verbindungen eine vergleichsweise gute antivirale Aktivität im dreistelligen mikromolaren Bereich. Diese Substanzen besitzen untereinander strukturelle Ähnlichkeiten. Demnach ist davon auszugehen, dass eine Veretherung der 4-OH-Gruppe mit einem Benzylsubstituenten die antivirale Aktivität gegenüber dem REOVIRUS-1 begünstigt. Dieses Strukturelement ist den Verbindungen **125A**, **125B**, **125D**, **125F** und **125G** gemeinsam. Die Verbindungen **125B**, **127B** und **131B** weisen einen Cyclopropyl-Acylsubstituenten auf.

Um eine allgemeine unspezifische Toxizität auszuschließen, wurden die Substanzen **125A/B/D/F/G** und **127B/H** sowie **131B** auf ihre zytotoxischen Eigenschaften hin untersucht. Die Substanzen zeigen alle eine moderate Zytotoxizität. Die erhaltenen Testergebnisse sind in Abbildung 76 zusammengefasst:

Nr.	IC ₅₀
125 A	>200
125 B	>200
125 D	>200
125 F	>200
125 G	>200
127 B	>200
127 H	>200
131 B	>200
Ribavirin	>500

Abbildung 76: Zytotoxizität in [μM] einiger Verbindungen im Vergleich zur Referenzsubstanz Ribavirin (IC₅₀ = >500 μM).

An dieser Stelle sollte noch die Verbindung **129I** hervorgehoben werden, da diese mit einem IC_{50} -Wert von 1,6 μM gegen den HERPES SIMPLEX VIRUS-2 nur um eine Zehnerpotenz höher liegt als die Referenzsubstanz Aciclovir ($IC_{50} = 0,48 \mu M$). Somit zeigt die Verbindung eine mäßige bis gute Aktivität im einstelligen mikromolaren Bereich gegen den HERPES SIMPLEX VIRUS-2. Allerdings konnte nach einer Untersuchung auf unspezifische Zytotoxizität der Verbindung, nicht die erhoffte erregerspezifische Anreicherung beobachtet werden. So lag der gemessene IC_{50} -Wert der Testsubstanz mit 8 μM deutlich niedriger im Vergleich zur Referenzsubstanz Aciclovir ($IC_{50} = >500 \mu M$).

Die biologische Testung der Verbindungen **124A-K**, **126A-K**, **128A-K** und **130A-K** auf HIV-1 und HIV-2 infizierten MT-4 Zellen wurde ebenfalls am Rega Institut in Leuven, Belgien durchgeführt. Leider zeigten die getesteten Verbindungen keine nennenswerte Aktivität gegen die HIV infizierten Zellen.

Da die antiviralen Aktivitäten der synthetisierten Verbindungen nicht die erhofften Wirkungen erzielten, wurde darüber hinaus eine Reihe von ausgewählten Verbindungen an der Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald auf ihre Antitumorstoffwirkung hin untersucht. Das Testsystem umfasste vier menschliche Tumorzelllinien, die sich von vier Krebsarten [Blasenkarzinom (5637), Brustkrebs (MCF-7), Pankreaskrebs (DAN-G) und Bronchialkarzinom (LCLC)] ableiten. Für jede Tumorzelllinie erfolgte die Bestimmung der Konzentration, die nötig ist, um das Wachstum der Zelle um 50 % zu hemmen (IC_{50}). Dabei wurden in einem ersten Screening eine Reihe der synthetisierten Verbindungen getestet. Erfreulicherweise konnten dabei einige Verbindungen identifiziert werden, die eine vergleichsweise hohe Aktivität zeigten und demzufolge weiter untersucht wurden. Die dabei ermittelten Testergebnisse sind in der folgenden Tabelle abgebildet.

IC₅₀-Werte

Nr.	5637	MCF-7	DAN-G	LCLC
124 J	>20	16,0	>20	>20
125 J	20,4	14,2	>20	>20
128 H	11,9	6,7	12,8	13,6
128 I	12,2	8,9	13,0	12,3
129 I	12,5	10,3	17,5	13,1
<hr style="border-top: 1px dashed black;"/>				
Chlo	11,0	17,8	26,5	15,8
Melp	1,5	3,4	2,6	4,0
Carb	4,5	29,4	12,0	15,1
Taxol	0,001	0,001	0,001	0,0007

Abbildung 77: Antitumoraktivitäten der aktivsten Verbindungen und der verwendeten Referenzsubstanzen (IC₅₀-Werte in µM). (Chlo = Chlorambucil, Melp = Melphalan, Carb = Carboplatin)

Die erhaltenen Testergebnisse werden mit bereits etablierten Arzneistoffen, die zur Chemotherapie maligner Tumoren eingesetzt werden, verglichen. Die Referenzsubstanz Taxol besitzt dabei herausragende Aktivitäten. Die erforderlichen Konzentrationen für eine 50%ige Wachstumshemmung (IC₅₀) der Tumorzellen liegt bei Taxol durchweg im nanomolaren Bereich. Ferner beeinflusst Taxol die Tumorzellen bei deutlich geringeren Konzentrationen als die untersuchten Testsubstanzen. Zur Einordnung der Aktivitäten der Testverbindungen wurden daher Chlorambucil, Melphalan und Carboplatin als etablierte Zytostatika zum Vergleich herangezogen.

Die erhaltenen Testergebnisse zeigen, dass die Verbindungen **128H**, **128I** und **129I** Antitumoraktivitäten im zweistelligen und zum Teil im einstelligen mikromolaren Bereich aufweisen und damit die Aktivitäten einiger hier aufgezählter Referenzsubstanzen übertreffen. In Relation zu Melphalan weisen die genannten Testverbindungen IC₅₀-Werte auf, die in einigen getesteten Zelllinien nur um eine Zehnerpotenz höher liegen und sogar in der Testung an der Mammakarzinomzelllinie MCF-7 fast die gleiche Hemmwirkung (insbesondere das Derivat **128H**) erreichen wie das für diese Indikation eingesetzte Melphalan.

Die Testung an den Zelllinien MCF-7 und LCLC ergibt für **128H**, **128I** und **129I** niedrigere IC₅₀-Werte als Chlorambucil und Carboplatin. Diese Derivate weisen demzufolge hervorragende Antitumoraktivitäten in allen getesteten Zelllinien auf.

Die Verbindungen **128H**, **128I** und **129I** verfügen über einen räumlich anspruchsvollen Biphenylether-Substituenten an der C4-Position. Die Einführung einer Indolbuttersäure in NH-Position (**128H**) anstelle der Biphenylethylsäure in **128I** und **129I** führt zu einer Verbesserung der Aktivität in den Zelllinien 5637, MCF-7 und DAN-G.

Eine Betrachtung der Verbindungen zeigt, dass die Derivate **128I** und **129I** eng verwandte Stereoisomere darstellen. **128I** zeigt tendenziell eine bessere Aktivität, beide liegen allerdings in denselben Größenordnungen und zeigen bemerkenswerte Antitumoraktivitäten.

Eine Substitution des Biphenylethers durch einen Benzyl-, Phenyl- oder Naphthylether zeigte schon im ersten Screening keine nennenswerte Aktivität und wurden demnach in Folgeuntersuchungen nicht weiter berücksichtigt.

Ein Austausch des Biphenylethers in C4 -Position durch einen Benzylether sowie ein Ersatz des Biphenylsubstituenten an der Carboxamidfunktion durch Fenbufen in den Verbindungen **124J** und **125J** führen zu einem deutlichen Abfall der antiproliferativen Eigenschaften. Die Tumorzellen der Linien 5637, DAN-G und LCLC werden von diesen Substanzen weniger stark beeinflusst. Auch hierbei handelt es sich um Stereoisomere, wobei beide vorliegenden Racemate eine ähnlich schwache Antitumoraktivität entfalten.

Aus diesen Ergebnissen lässt sich die Notwendigkeit einer Biphenylsubstitution in C4-Position für das Zustandekommen einer herausragenden Antitumoraktivität ableiten. Um jedoch einen detaillierteren Eindruck zu bekommen und valide Daten für die Aufstellung von Struktur-Wirkungs-Beziehungen zu erhalten, müssen erst noch weitere biologische Ergebnisse zur Verfügung stehen, bzw. weitere Derivate untersucht werden.

Über den Wirkungsmechanismus der synthetisierten Verbindungen kann zum gegenwärtigen Zeitpunkt nichts ausgesagt werden. Durch einen Vergleich des Selektivitätsmusters der untersuchten Verbindungen mit dem von Zytostatika mit bekanntem biologischem Angriffspunkt könnten Hinweise zum Wirkmodus gefunden werden. Ein Selektivitätsprofil kann für jede Testsubstanz erstellt werden. Es wird durch Auflistung der relativen Aktivitäten gegenüber den einzelnen Zelllinien gewonnen. Dieses Profil lässt schließlich Rückschlüsse auf den Wirkungsmechanismus zu, da sich gezeigt hat, dass die Profile von Verbindungen aus verschiedenen Stoffklassen sich dann ähneln, wenn der Mechanismus vergleichbar ist.¹¹² Durch computergestützte Programme wie den COMPARE-Algorithmus¹¹³ können Ähnlichkeiten im Selektivitätsprofil von untersuchten

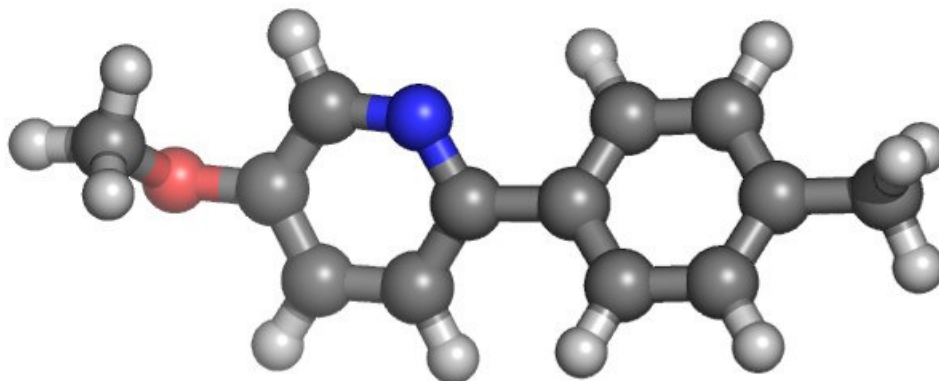
Verbindungen und der Referenzsubstanzen mit bekanntem Wirkmechanismus erkannt werden. Daraus lässt sich ein gleichartiger Mechanismus der Wachstumshemmung ableiten. Diese am *National Cancer Institute* etablierten Verfahren und dort zusammengetragenen und öffentlich verfügbaren Daten können unter Umständen weitere hilfreiche Informationen für anschließende Strukturoptimierungen liefern.

5.7 Fazit und Ausblick

Die Verwendung polymergebundener Acylierungsreagenzien erlaubte über einen parallelsynthetischen Ansatz in kurzer Zeit die Synthese von 88 Testverbindungen. Dabei konnten mit dem Kenner Safety-catch Linker chemoselektiv Acylreste auf Amino-Template übertragen werden. Dabei wurden zum Teil komplexere Carbonsäurebausteine an der Festphase aufgebaut. Die Testverbindungen wurden in ausreichend hohen Ausbeuten und Reinheiten gewonnen. Die anschließenden biologischen Testungen an verschiedenen Viren führten zum Teil zu Verbindungen mit guter antiviraler Aktivität aber auch vergleichsweise moderater Zytotoxizität. Dahingegen waren die Testergebnisse auf Antitumoraktivität erfreulich. Einige Verbindungen zeigten bemerkenswerte Tumorzell-suppresssive Eigenschaften im Vergleich mit der Aktivität etablierter Zytostatika.

Die erhaltenen Ergebnisse und der hohe Bedarf an weiteren Arzneistoffen gegen viele Tumorerkrankungen ermutigen zur Synthese weiterer Derivate. Dazu bietet es sich an, weitere Verbindungen mit einem lipophilen, raumfüllenden Substituenten in C4-Position wie z. B. einer substituierten Biphenyl-Gruppe einzuführen und diese mit ebenfalls raumerfüllenden Substituenten in NH-Position zu kombinieren. Im Fokus weiterer Untersuchungen sollten die Modifikationen in der Carboxamidregion stehen. Die Darstellung weiterer Derivate kann zu einem detaillierteren Bild über mögliche Struktur-Aktivitätsbeziehungen führen.

Strukturmodifikationen, die am Cyclopentangerüst vorgenommen werden könnten, sind zum Beispiel die Insertion von Heteroatomen oder die Einführung eines weiteren Substituenten an den Cyclopentankörper und damit die Ausbildung eines weiteren Stereozentrums. Dazu bietet sich das in diesem Kapitel als Intermediat auftretende erste Epoxid (**66**) an, welches in der vorliegenden Synthese durchweg zum Alkohol reduziert wurde. Alternativ könnte durch eine nukleophile Addition an dieser Stelle der Ring unter Ausbildung zweier Stereozentren geöffnet werden.



6. Synthese von *N*-{2-[5-(4-Methoxyphenyl)pyridin-2-yl]amino}ethylcarboxamiden

6.1 Einleitung

In vielen Fällen ist der als "Altersdiabetes" bezeichnete Typ-2-Diabetes trotz genetischer Prädisposition eine *Lifestyle*-Erkrankung. Inzwischen erkranken allerdings zunehmend Menschen in mittleren und jungen Lebensjahren. Ein Grund für diese Entwicklung sind Überernährung und Adipositas sowie ein Mangel an körperlicher Aktivität. Dieser ungesunde Lebenswandel führt zu einer Insulinresistenz. Immer häufiger reicht eine Therapie der Patienten mit diätetischen Maßnahmen und einer damit einhergehenden Veränderung des Lebensstils nicht mehr aus, so dass medikamentöse Begleittherapien zunehmend an Bedeutung gewinnen. Ein Fokus der Arzneimitteltherapie richtet sich auf die hormonelle Regulation der Insulinsekretion. Im Mittelpunkt stehen hierbei zwei gastrointestinale Hormone mit insulinotroper Wirkung:

- GIP (Gastric inhibitory peptide) und
- GLP-1 (Glucagon-like-peptide-1)

Beide Hormone kurbeln glucoseabhängig die Sekretion von Insulin in den Betazellen an, wobei GLP-1 der wichtigste physiologische Modulator der Glucose-induzierten Insulin-Sekretion ist. Weiterhin vermindert GLP-1 die Nahrungsaufnahme und verstärkt das Sättigungsgefühl, was zu einer Gewichtsreduktion führen kann.

Dieser sogenannte Inkretineffekt ist bei Typ-2-Diabetikern deutlich vermindert. Eine therapeutische Verwendung des Hormons GLP-1 scheitert allerdings daran, dass es innerhalb weniger Minuten durch das ubiquitär vorkommende Enzym DPP-4 (Dipeptidylpeptidase-4) abgebaut wird. Eine Inhibierung von DPP-4 ist daher ein vielversprechender neuer Ansatz für die Typ-2-Diabetes-Therapie.

Boehringer et al.¹¹⁴ von Hoffmann-La Roche präsentierten in einem Patent von 2003 neue DPP-4 Inhibitoren. Diese Inhibitoren besitzen einen N-substituierten Pyrrolidin-Grundkörper. Eine Modifikation dieser Pyrrolidinstruktur (Pfeil) wurde als möglicher Ansatzpunkt vielversprechender Strukturvariationen betrachtet.

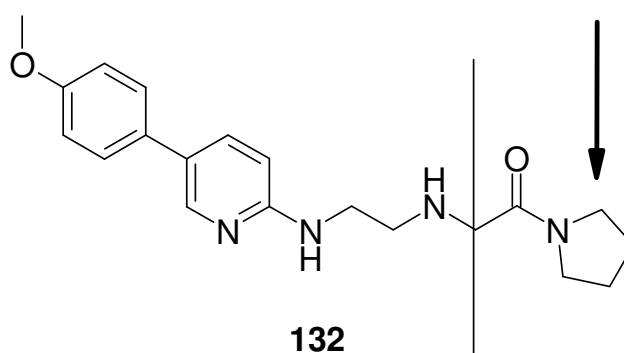


Abbildung 78: N-substituiertes Pyrrolidin als Inhibitor der DPP-4.

Ideal erschien hier, mit Hilfe polymergebundenen Acylierungsreagenzien entsprechende *N*-[5-(4-Methoxyphenyl)pyridin-2-yl]ethan-1,2-diamin-Derivate in offenkettiger Form herzustellen.

6.2 Synthese von *N*-[5-(4-Methoxyphenyl)pyridin-2-yl]ethyl-1,2-diamin

Die Darstellung des angestrebten Biarylderivats (**135**) erfolgt in einer palladiumkatalysierten Suzuki-Kreuzkupplung¹¹⁵ nach Bouillon et al.¹¹⁶ und Sutherland et al.¹¹⁷ ausgehend von 2-Chlor-5-pyridinboronsäure (**133**) und 4-Iodanisol (**134**).

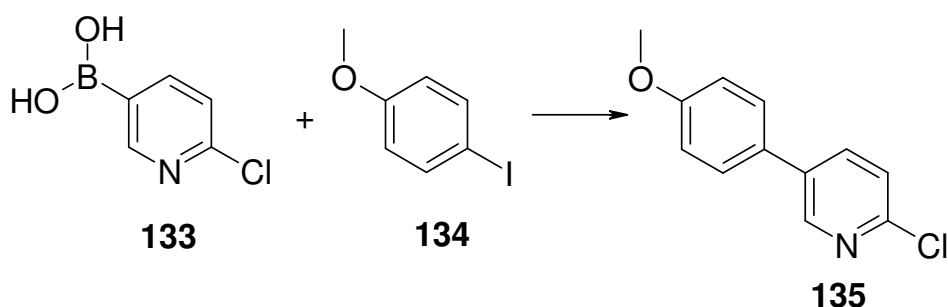


Abbildung 79: Herstellung von 2-Chlor-5-(4-methoxyphenyl)pyridin (**135**) aus der entsprechend substituierten Boronsäure und Iodverbindung.

Zu Beginn der Kupplungsreaktion wird die Halogenverbindung oxidativ an Palladium(0) addiert. In der resultierenden Organometallverbindung besitzt das Palladium die Oxidationsstufe +II. Anschließend wird das Halogenatom durch ein Hydroxidion substituiert. Durch Transmetallierung und Abspaltung von Tetrahydroxyborat erhält man das Palladium(II), das an zwei organische Reste gebunden ist. Im letzten Schritt erfolgt eine reduktive Eliminierung und damit die Freisetzung des gewünschten Produktes mit gleichzeitiger Rückbildung des als Katalysator dienenden Palladiums (0).

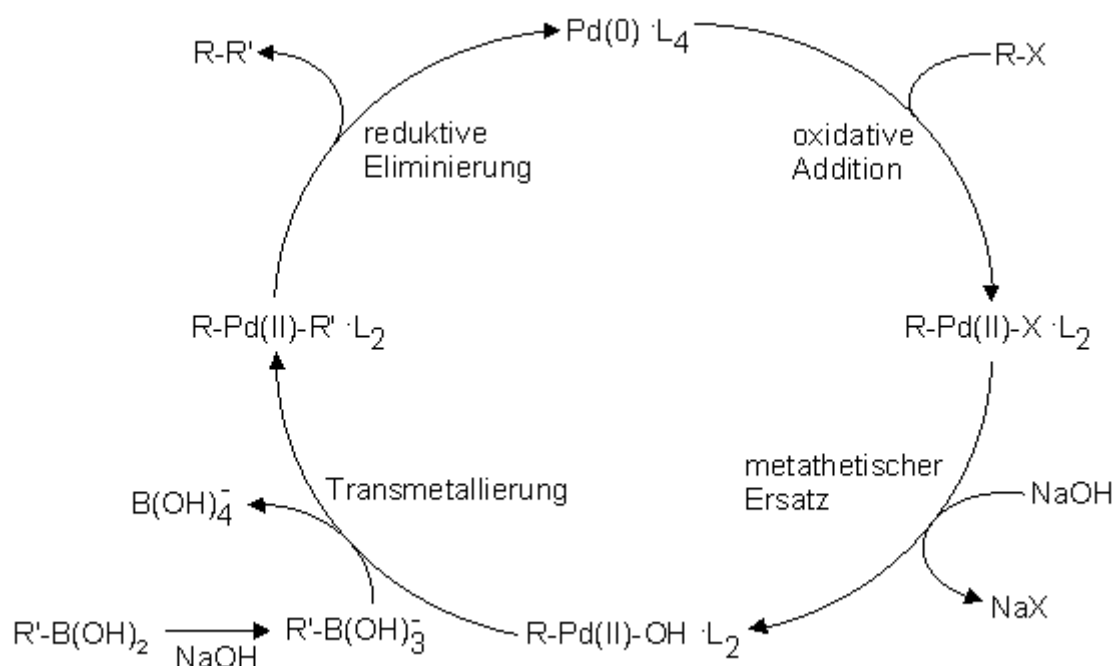


Abbildung 80: Mechanismus der Suzukikupplung.

In der Literatur sind zur Durchführung stark unterschiedliche Bedingungen beschrieben. Als Lösungsmittel werden sowohl Einphasen^{116, 118} als auch Zweiphasensysteme¹¹⁷ verwendet. Die Suzukikupplung wird durch Palladium-(0)-

Komplexe wie z.B. Tetrakis (triphenylphosphin)palladium $[Pd(PPh_3)_4]$ katalysiert. Alternativ können Pd(II)-Salze wie Palladiumacetat, Bis(diphenylphosphin)-dichlor-palladium(II) und $[1,1'$ -Bis(diphenylphosphin)-ferrocen]-palladium(II)chlorid $[PdCl_2 \cdot dppf]$ verwendet werden, die *in situ* durch Triphenylphosphin zur katalytisch aktiven Oxidationsstufe 0 reduziert werden. Allen gemeinsam ist die Verwendung einer schwachen organischen Base. Die Suzuki-Kupplung läuft demnach nicht unter neutralen Bedingungen ab. In der Regel werden Kalium-, Caesium-, Natriumcarbonat oder Natriumacetat und Kaliumphosphat eingesetzt. Der Zusatz einer Base ist notwendig, um die eingesetzte Borverbindung für die Transmetallierungsreaktion nukleophil zu aktivieren. Im vorliegenden Fall wurde die Suzukikupplung in einem Zweiphasensystem aus Toluol und Ethanol und wässriger Kaliumcarbonatlösung durchgeführt. Als Katalysator wurde eine Kombination aus Tetrakis(triphenylphosphin)palladium und Bis(diphenylphosphin)ferrocen]palladium(II)chlorid verwendet.

Die gewünschte Zielstruktur (**Templat XV**) wird schließlich durch Umsetzung des Kupplungsproduktes mit 10 Äquivalenten Ethylendiamin (**136**) gewonnen.

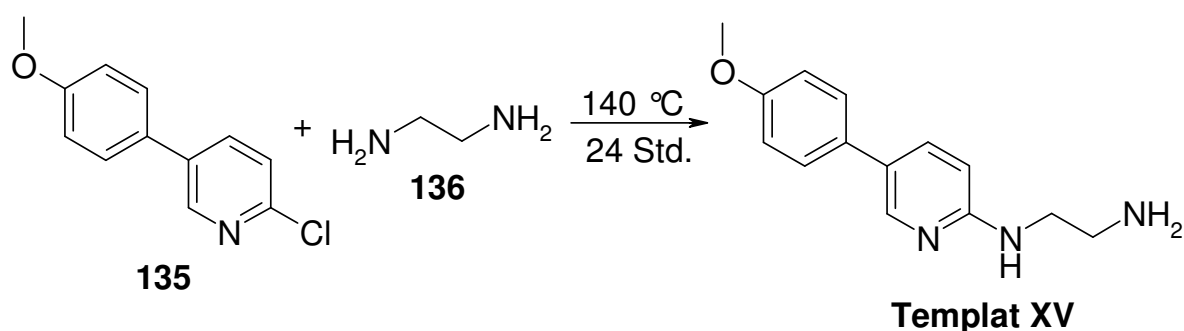


Abbildung 81: Darstellung des Amino-Templats **XV** durch Einführung von Ethylendiamin.

6.3 Acylierung des Amino-Templats

Die freie Aminofunktion des bereitgestellten Amino-Templats konnte durch Umsetzung mit der aktivierten Form des Kennner-Linkers in die entsprechenden Amide überführt werden (vgl. Kapitel 5) und ein kleines Set von 4 Testkandidaten hergestellt werden. Alle Verbindungen wurden per HPLC analysiert, wobei alle Endprodukte mit einer relativen Reinheit von über 95 % den geforderten 80/80-Standard⁵¹ erfüllten. Die biologischen Testergebnisse lagen zum Abschluss dieser Arbeit noch nicht vor.

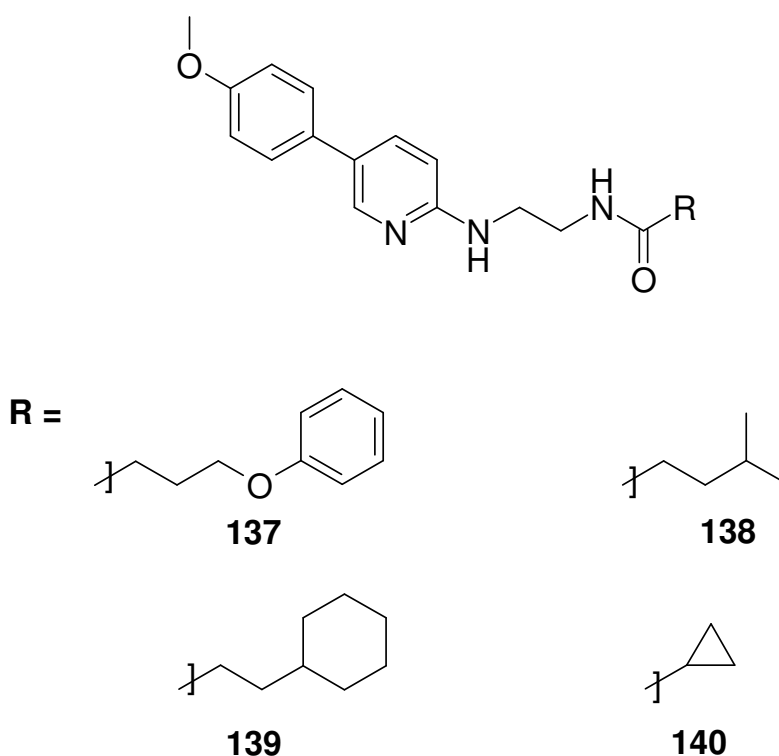


Abbildung 82: Strukturen der Verbindungen **137-140**.

6.4 Fazit und Ausblick

Zur Darstellung von potentiellen Dipeptidylpeptidase-4-Antagonisten lässt sich der polymergestützte Syntheseansatz aus KAPITEL 5 unter Verwendung des Kenner *Safety-catch* Linkers übertragen. Die Testsubstanzen konnten dabei in hohen Ausbeuten und Reinheiten gewonnen werden. Das benötigte Amino-Templat lässt sich durch die Synthese von Biarylverbindungen in guter Ausbeute durch palladiumkatalysierte Suzukikreuzkupplungen und die anschließende Einführung einer Ethylendiamingruppe darstellen. Die biologische Untersuchung der Testsubstanzen wird an der Freien Universität Berlin durchgeführt und ist zu diesem Zeitpunkt noch nicht abgeschlossen. Im Hinblick auf eine mögliche inhibitorische Aktivität an der DPP-4 können daher auch noch keine Struktur-Wirkungsbeziehungen aufgestellt werden.



7. Asymmetrische Hydrierung

7.1 Einleitung

Der Einsatz enantiomerenreiner Arzneistoffe gewinnt in den letzten Jahren mehr und mehr an Bedeutung. Enantiomerenreine Verbindungen stellen gegenüber der Verwendung von Racematen als Arzneistoffe auf Grund zahlreicher Vorteile wie z.B. einer verbesserten Qualität der Therapie durch Reduktion der Dosis und verringertem Auftreten von Nebenwirkungen einen interessanten Ansatz zur Auffindung neuer Arzneistoffe dar.

Oft passt bei chiralen Arzneistoffen nur eines der Enantiomere zur Zielstruktur (Enzym oder Rezeptor) und ist somit therapeutisch wirksam (Eutomer). Das Distomer (Spiegelbild) kann dagegen schlechter oder gar nicht mit dem Target wechselwirken, bzw. den Körper sogar teilweise durch toxische Wirkungen belasten. Enantiomere unterscheiden sich nicht nur in der Wirkstärke, sondern auch in ihren Wirkqualitäten¹¹⁹. Sie können sich darüber hinaus in ihrer Wirkung gegenseitig beeinflussen und sogar aufheben. Beim Calciumkanal-Liganden Bay K 8644 zum Beispiel wirkt ein Enantiomer agonistisch, das andere antagonistisch.

Um selektiv eines der beiden Enantiomere einer pharmakologisch aktiven Verbindung zu erhalten besteht die Möglichkeit, eine Racemattrennung im Anschluss an die Synthese durchzuführen (vgl. Kapitel 5). Alternativ bietet sich eine

stereoselektive Synthese an, um ausschließlich eines von mehreren möglichen Stereoisomeren herzustellen. Dies ersetzt die teure und im Regelfall aufwändige Racemattrennung.

Durch die folgende stereoselektive Synthese von Piperidinen wird in einem Reaktionsschritt eine chirale Verbindung gebildet. Darüber hinaus werden vergleichsweise wieder kleine, leichte Template erhalten, die sich hervorragend eignen, durch parallelsynthetische Schritte weiter substituiert, bzw. diversifiziert zu werden, ohne dass dabei die formalen Kriterien der *Lipinski's rule of five* von den Endverbindungen verletzt werden.

7.2 Synthese der Template

Die Herstellung der benötigten Amino-Template **XVI** und **XVII** erfolgte nach Glorius et al.¹²⁰.



Abbildung 83: Grundstrukturen der Amino-Template **XVI** und **XVII** in ihrer Hydrochloridform.

Die Edukte 6-Chlor-2-picolin (**141**) und 2-Chlor-5-picolin (**143**) sind kommerziell erhältlich. Die Intermediate **142** und **144** werden nach Klapars et. al.¹²¹ hergestellt. Diese sind durch kupferkatalysierte Verknüpfung von Oxazolidinonen (Auxiliar, **148**) mit entsprechenden 2-Chlorpyridinen und geeigneten Liganden zugänglich.

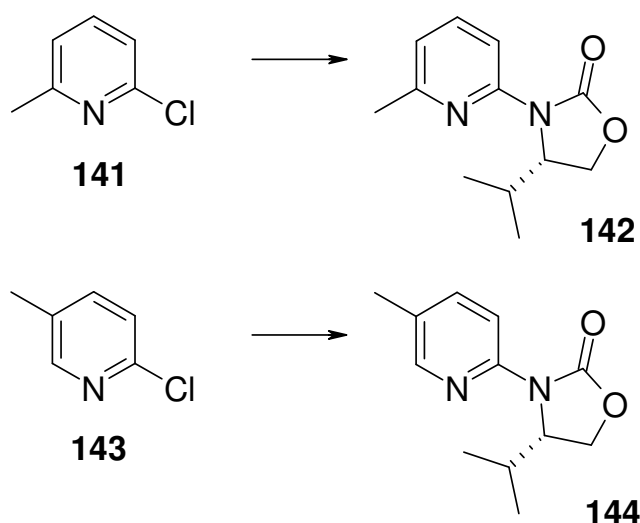


Abbildung 84: Addition des Auxiliars ((*S*)-4-Isopropyl-2-oxazolidinon) an substituierte Pyridine.

Allerdings konnte bei der Darstellung der Substrate beobachtet werden, dass Chlorpyridine mit elektronenziehenden Substituenten (**145**) nur mit sehr geringer Ausbeute gewonnen werden konnten und somit eine weitere Umsetzung nicht als sinnvoll erachtet wurde.

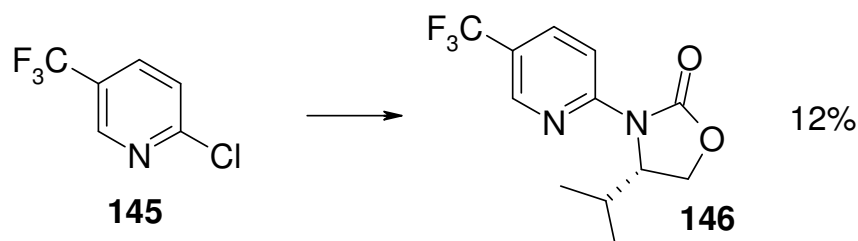


Abbildung 85: Addition des Auxiliars an ein Pyridinkern mit elektronenziehendem Substituenten.

Glorius et al.¹²⁰ konnten zeigen, dass Substituenten in der 4-, 5-, 6-Position des 2-oxazolidinonsubstituierten Pyridins eine stereoselektive Synthese von Piperidinen erlauben, wobei sich eine Substitution in 3-Position als schwierig erweist. Es wird vermutet, dass dieser Substituent die Aktivität des Substrats reduziert, indem er Wechselwirkungen mit dem Auxiliar eingeht und damit eine Abschirmung beider Seiten bewirkt. Eine Hydrierung würde dann zu racemischen Produkten führen. Aus diesem Grund wurden im Rahmen der vorliegenden Arbeit Substituenten in 5- und 6-Position ausgewählt.

Die asymmetrische Hydrierung erfolgt nach Glorius et. al.¹²⁰. Dabei wird das substituierte Pyridin (**142**, **144**) in Essigsäure in einer Wasserstoffatmosphäre bei 100 bar mit Palladiumhydroxid auf Kohle als Katalysator hydriert. Unter diesen

sauren Reaktionsbedingungen werden einerseits die Pyridine protoniert und damit für die Hydrierung aktiviert, und andererseits die gebildeten Piperidine protoniert, wodurch die basische Gruppierung der Reaktionslösung entzogen wird. Somit wird der Katalysator-vergiftenden Wirkung der Piperidine vorgebeugt. Die Verwendung eines heterogenen Katalysators erlaubt die Abwesenheit von Schutzgas, respektive die Gegenwart von Feuchtigkeit und Luft.

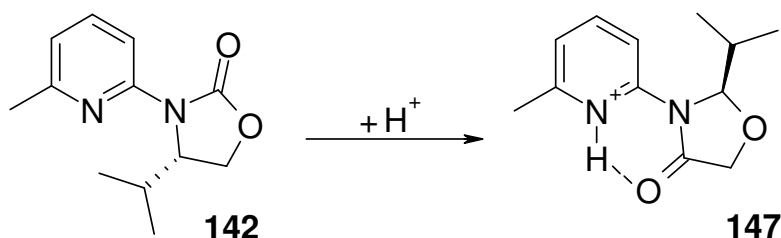


Abbildung 86: Aktivierte Form des Pyridins **147**, in der das Auxiliar um 180 °C gedreht, koplanar mit dem Pyridinring vorliegt.

In der Literatur wird berichtet, dass der Isopropylsubstituent, nach Protonierung des Pyridins durch die erhaltene Wasserstoffbrücke zwischen den Pyridinium- und dem Oxazolidinonfragmenten, eine der Flächen abschirmt. Dadurch kann der Wasserstoff selektiv auf die gegenüberliegende Seite übertragen und das Piperidin gebildet werden. Das Auxiliar (**148**) wird dabei abgespalten. Um das Piperidin anschließend vom löslichen Auxiliar abzutrennen, wird durch Zugabe von Salzsäure das Piperidin in das weniger lösliche korrespondierende Hydrochlorid überführt und durch Extraktion mit Ether vom Auxiliar freigesetzt. Die Ausbeuten der Reaktionen liegen bei 81 und 88 %.

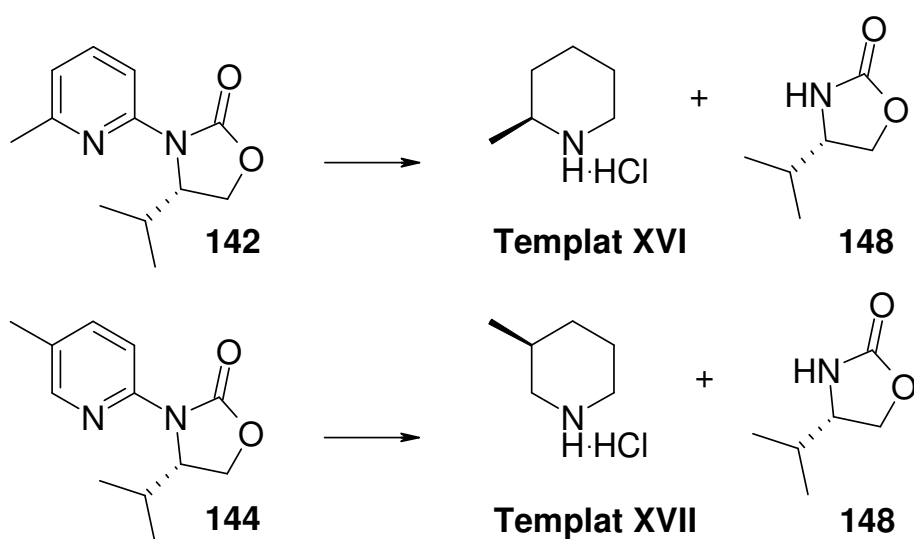


Abbildung 87: Darstellung der Amino-Templates **XVI** und **XVII** in ihrer Hydrochloridform und die Abspaltung des Auxiliars.

7.2.1 Synthese von *N*-(*S*)-Methylpiperidin-carboxamiden

Auch hier erlaubt der Einsatz polymergebundener Acylierungsreagenzien eine konkurrenzlos schnelle Herstellung von Testverbindungen. Wie in KAPITEL 4 und 5 beschrieben, werden die Amino-Template zuerst über basischen Ionenaustauscher freigesetzt und anschließend mit den parallel hergestellten polymergebundenen Acylierungsreagenzien umgesetzt. Durch diese Verfahrensweise konnte ein Set von weiteren neun Testverbindungen einfach und schnell bereitgestellt werden.

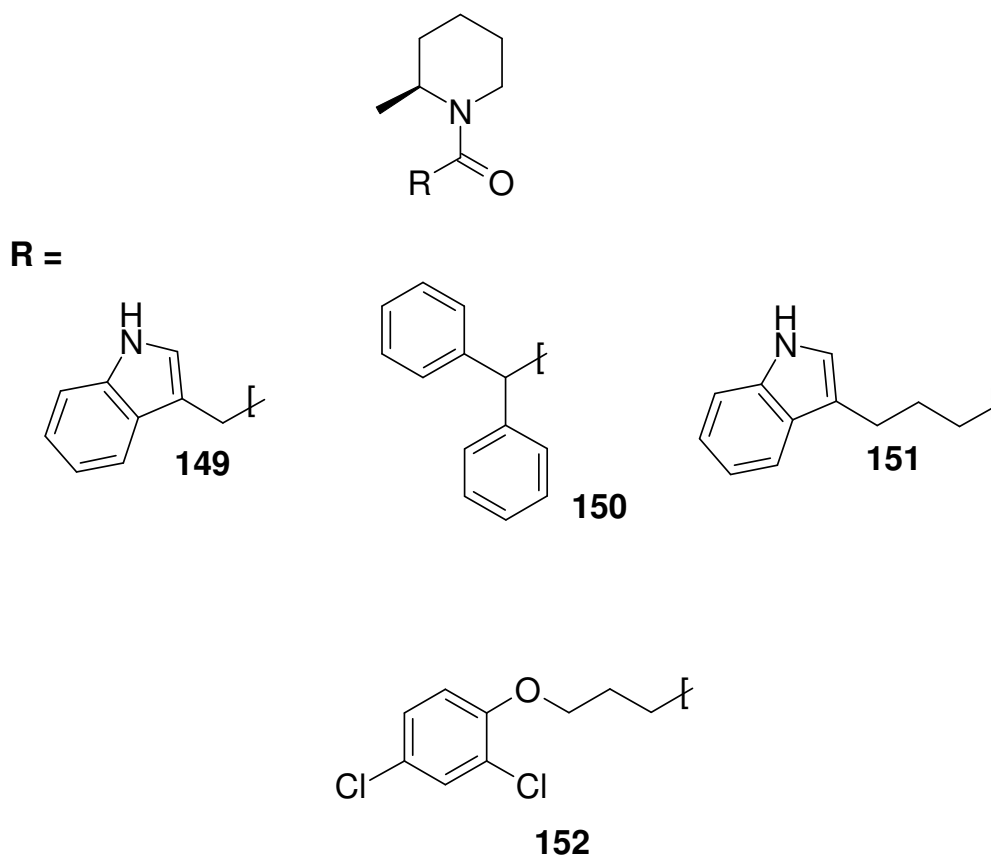


Abbildung 88: Acylierungsprodukte abgeleitet von Templat XVI.

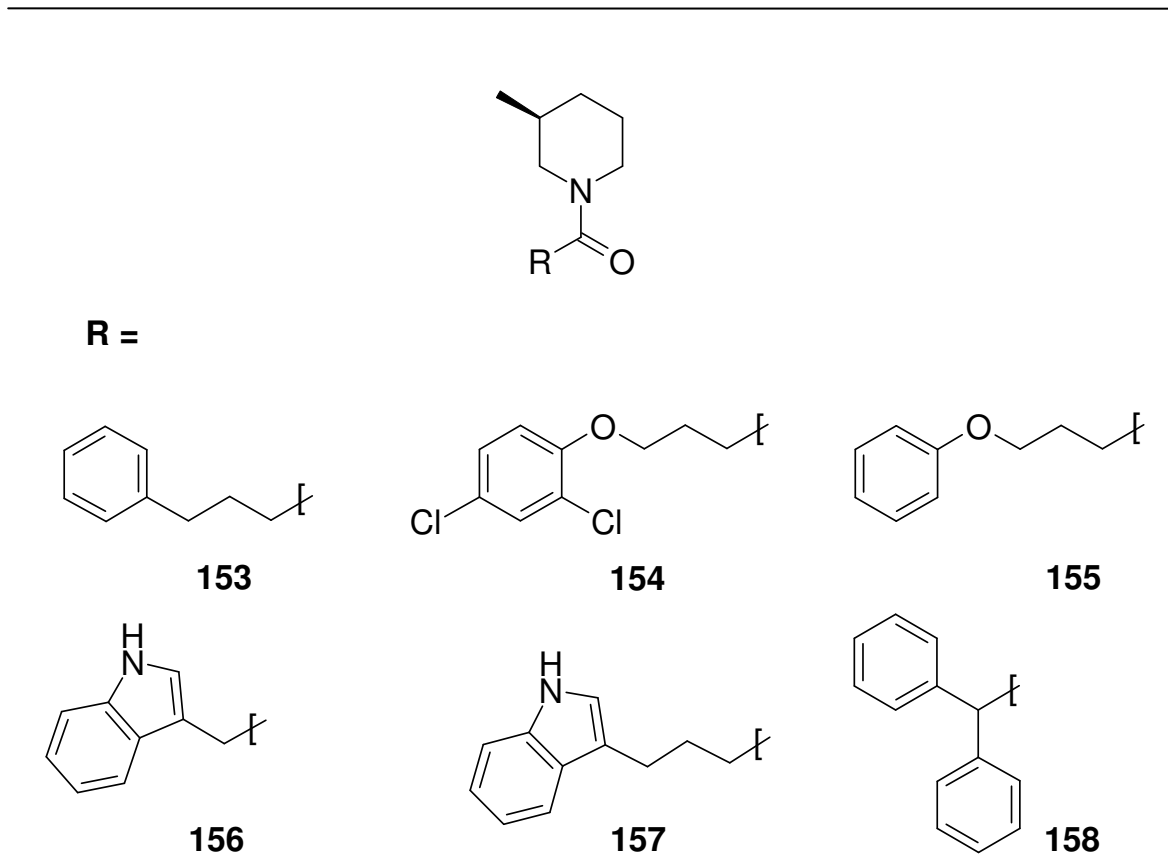


Abbildung 89: Acylierungsprodukte abgeleitet von Templat **XVII**.

7.3 Fazit und Ausblick

Die effiziente Methode für die Synthese optisch aktiver Piperidine und die im Anschluss daran schnelle Herstellung von Testverbindungen über den bereits mehrfach erwähnten polymergebundenen parallelsynthetischen Ansatz macht die Endverbindungen mit einem Stereozentrum in sehr guten Ausbeuten und Reinheiten zugänglich. Ziel der bereitgestellten Derivate ist eine abweisende Wirkung (Repellent) gegenüber Insekten, insbesondere Schaben. Bröckelnder Goldstandard ist das gut wirksame und am Besten dokumentierte *N,N*-Diethyl-*m*-toluamid (DEET). So zeigten bereits McGovern und Burden¹²² sowie McGovern und Schreck¹²³ in ihren Patentschriften Verbindungen zur Schaben- und Insektenabwehr. Den synthetisierten Verbindungen in den Patentschriften ist das unten abgebildete Strukturelement gemeinsam.

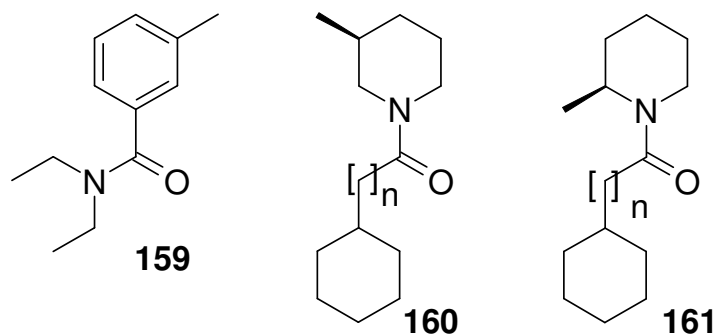


Abbildung 90: DEET (**159**) und patentierte substituierte Piperidine als Repellent.

Ausgehend von den in Abbildung 90 dargestellten Leitstrukturen werden die hergestellten Verbindungen (**149-152** sowie **153-158**) auf entsprechende Eigenschaften hin untersucht werden. Auch hier stehen die biologischen Ergebnisse allerdings noch aus.

8. Zusammenfassung

Die schnelle Bereitstellung einer großen Anzahl an Strukturvariationen eines Leitmotivs ist eine der Schlüsselaufgaben der medizinischen Chemie. Auf diesem Gebiet hat sich in den letzten Jahren mehr und mehr der Einsatz polymergebundener Reagenzien bewährt. Vorteile dieser Vorgehensweise liegen in der schnellen und vergleichsweise kostengünstigen Bereitstellung der gewünschten Substanzbibliotheken und in der Möglichkeit, durch forcierte Reaktionsbedingungen mittels hoher Reagenzienüberschüsse quantitative Umsetzungen „erzwingen“ zu können. Auf diese Weise können zuvor aufwändig hergestellte und damit wertvollere Intermediate besonders effektiv zu den gewünschten Endprodukten umgesetzt werden. Darüber hinaus erlauben entsprechende Syntheseoperationen eine in der Regel unkomplizierte Verfolgung der Reaktionsverläufe mit einfacher anschließender Isolierung der Produkte durch Filtration. Auf Grund der hohen Umsetzungsraten können die erstrebten Testverbindungen in vergleichsweise hohen Ausbeuten und Reinheiten erhalten werden, so dass langwierige und kostenintensive Aufreinigungsprozeduren, um das erforderliche Maß an Reproduzierbarkeit der anschließenden biologischen Untersuchungen zu gewährleisten, auf ein Minimum reduziert werden können.

Im Fokus dieser Arbeit stand insbesondere die polymergestützte Parallelsynthese von leitstrukturartigen Carbonsäureamidbibliotheken. Zur Darstellung der gewünschten Substanzkollektive wurde ein konvergentes Syntheseregime (*convergent Polymer Assisted Solution Phase synthesis; cPASP*) verfolgt, wobei zunächst die benötigten Amino-Template durch konventionelle Synthese in Lösung zur Verfügung gestellt wurden. Parallel dazu konnten die erwünschten polymergebundenen Acylierungsreagenzien durch eine Kupplung der einzelnen Carbonsäuren an entsprechend funktionalisierte polymere Träger vorbereitet werden, wobei optional einzelne Acylfragmente weiterführend an der Festphase modifiziert wurden. Zur temporären Verankerung der Acylkomponenten kamen dabei der Kupplungs- und Freisetzungsanker (*Couple&release-Linker*) 4-Hydroxy-2,3,5,6-tetrafluorbenzoesäure bzw. der nach Ellman modifizierte Sicherungsanker (Kenner *Safety-catch* Linker) zum Einsatz. Abschließend erfolgte durch die Zusammenführung beider Synthesestränge der Transfer der Acylreste auf die entsprechenden Amino-Template, wobei die erwünschten Carbonsäureamide in Lösung anfielen und nach Filtration isoliert erhalten werden konnten.

Grundsätzlich ist beim Einsatz Templat-basierter parallelsynthetischer Methoden allerdings die in der Regel stetige Zunahme des Molekulgewichts ein Hemmnis. Häufig werden dadurch letztendlich Moleküle mit vergleichsweise ungünstigen pharmakokinetischen Eigenschaften, wie zum Beispiel einer hohen Lipophilie,

erhalten, deren Molekülparameter in weiteren Optimierungszyklen problematisch zu variieren sind.

So standen in der vorliegenden Arbeit insbesondere kleine und damit durch eine niedrige relative Molmasse ausgezeichnete Amino-Templates im Mittelpunkt, die auf Grund mehrerer funktioneller Gruppen vielfach substituierbar bzw. diversifizierbar waren. Als Grundgerüst wurde vorwiegend von einem an drei Positionen funktionalisierten Cyclopentanring ausgegangen, wobei der gewählte Syntheseweg die selektive Variation jeder einzelnen funktionalisierten Position erlaubte. Die Synthese der in Abbildung Z1 exemplarisch aufgeführten Template erfolgte in neun Schritten. Dabei weisen die einzelnen Amino-Templates jeweils drei im Laufe der Synthese entstehende Stereozentren auf. Die endgültigen Template wurden nach präparativen Trennungsoperationen der diastereomeren Mischungen jeweils als Racemate erhalten.

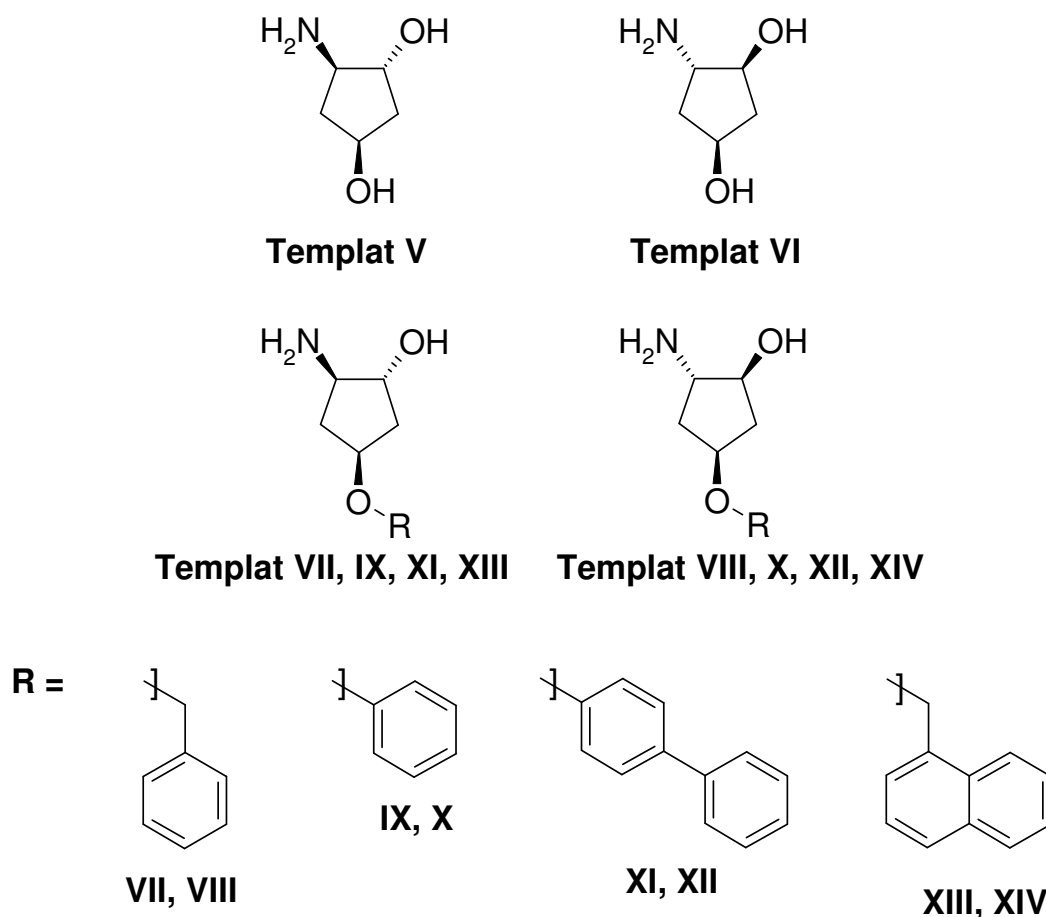


Abbildung Z1: Strukturen der Amino-Templates **V-XIV**.

Des Weiteren wurden andere, leitstrukturorientierte Amino-Templates synthetisiert und mit Acylresten dekoriert. Um dabei eine möglichst breit gestreute strukturelle Vielfalt zu erhalten, wurde diese so gewählt, dass sich durch parallelsynthetische

Schritte Substituenten anfügen ließen, ohne dabei überladene, und damit aus physiologischer Sicht ungünstige Testverbindungen zu erhalten.

Insgesamt wurden mit Hilfe des dargestellten Synthesekonzepts siebzehn neuartige Amino-Template jeweils zu den gewünschten Carbonsäureamidbibliotheken umgesetzt, die anschließend von verschiedenen Kooperationspartnern auf ihre biologischen Eigenschaften hin untersucht wurden.

9. Experimenteller Teil

9.1 Verzeichnis der Geräte und Analysenmethoden

IR-Spektren

Nicolet 510P FT-IR-Spectrometer

Vermessen als KBr-Pressling oder als Film auf NaCl-Fenster

¹H-NMR-Spektren

Jeol Eclipse + 500 (500 MHz)

Chemische Verschiebung mit δ -Werten in ppm

Standard ist Tetramethylsilan (TMS), Lösungsmittel ist [D₆]-DMSO

Nachweis von NH- und OH-Protonen erfolgte durch D₂O-Austausch

Die Auswertung der Spektren erfolgte mit *JEOL DELTA* oder *ACD-SPECVIEW*

Angabe der Kopplungskonstanten *J* in Hz, für Spin-Spin-Systeme höherer Ordnung nur für vollständig aufgelöste Signalsätze

¹³C-NMR-Spektren

Jeol Eclipse + 500 (126 MHz)

Chemische Verschiebung mit δ -Werten in ppm

Standard ist Tetramethylsilan (TMS), Lösungsmittel ist [D₆]-DMSO

Aufnahme der Spektren unter Protonen-Breitband-Entkopplung

Die Auswertung der Spektren erfolgte mit *JEOL DELTA* oder *ACD-SPECVIEW*

Massenspektren (ESI-MS und HR-ESI-MS)

AutoSpec M der Firma *Micromass*, Current Loop Probenzufuhr, positive Ionisation und Flow = 10 μ l/min

Elementaranalyse

Elementaranalysen wurden mit einem *CH-Analyzer* nach Dr. Salzer der Firma Labormatic/Wösthoff und mit einem *CHN-Autoanalyzer 185* der Firma Hewlett-Packard ausgeführt. Die Schwefelbestimmung erfolgte nach Verbrennung in der Verbrennungsapparatur nach Schöniger, Oxidation mit H₂O₂ und anschließender Titration mit Ba(ClO₄)₂-Lösung (c = 0,005 mol/l) gegen Sulfonazo III. Die Werte sind in Prozentzahlen angegeben

Brechzahl

Carl Zeiss Abbé-Refraktometer mit Thermostat, bei 20 °C gemessen

Schmelzpunkt

MEL-Temp Laboratory Devices INC, US.

Dünnschichtchromatographie

DC-Mikrokarten *Polygram[®] SIL G/UV₂₅₄* (Schichtdicke 0,25 mm) für die DC oder DC-Fertigfolien *Alugram[®] SIL G/UV₂₅₄* für die DC (Schichtdicke 0,20 mm) der Firma *Macherey-Nagel*

Säulenchromatographie

Kieselgel 60, 0,05 – 0,1 mm, 270-140 mesh der Firma *Macherey-Nagel*

MPLC

Unter Verwendung einer *Büchi 681* Pumpe (Flussrate 10 ml/min, MetOH/H₂O-Gradient beginnend mit 20:80 Methanol:Wasser in 10 %-Schritten bei steigendem Methanolanteil), einem *Büchi UV-VIS Filter-Photometer* mit einer Detektionswellenlänge von 254 nm und *Merck Lobar-LiChroprep[®]-RP-18* Säulen (je nach Substanzmenge Größe A oder B)

HPLC

Reinheitsbestimmungen der parallelsynthetisch gewonnenen Testverbindungen erfolgten mittels 100 %-Methode nach HPLC-Trennung. Dazu wurde ein HPLC-Summit[®] System der Firma Dionex (*P 680* HPLC Pumpe, *ASI-100* Autosampler und *UVD 340U* Diodenarray-Detektor), *LiChroCART[®] 4-4-Vorsäulen* der Firma *Merck* und *CC 125/4 Nucleodur[®] 100-5 C18 ec* Säulen der Firma *Macherey-Nagel* benutzt, wobei die angegebenen Reinheiten bei 220 nm, bzw. bei 250 nm bestimmt wurden. Alle Trennungen wurden mit Hilfe von MetOH-H₂O-Gradienten durchgeführt. Die Datenaufnahme und Datenauswertung erfolgte mit der Software *Chromeleon[®] 6.50*

Röntgenstrukturanalyse

Die Einkristalle wurden auf einem Rigaku-AFC7F-Diffraktometer mit Cu-K α -Strahlung (Graphitmonochromator, $\alpha = 1,5418 \text{ \AA}$) und mit einem Röntgenrührer vermessen. Die Röntgendaten werden bei den betreffenden Verbindungen angegeben.

Manuelle Filtration von Polymer-Harz-Suspensionen

Manuelle Filtration von Suspensionen von Polymerpartikeln erfolgte über handelsübliche Glassinter-Filter-Fritten der Porosität 3 mit dem Nennwert der maximalen Porenweite 16-40 µm.

Trocknen von Lösungsmitteln

THF wurde nach einer Standardmethode mit Natrium und Benzophenon getrocknet und frisch destilliert; NMP wurde trocken und über Molsieb gelagert eingekauft.

Berechnung der angegebenen Ausbeuten

Die Ausbeuten aller parallelsynthetisch hergestellten Verbindungen wurden über die jeweilige Umsatzrate errechnet. Dabei wird der Prozentanteil der Produktfläche an der Gesamtfläche aller Peaks angegeben. Alle weiteren Ausbeuten entsprechen dem Anteil der tatsächlichen Produktmenge an dem theoretisch erreichbaren Maximalwert.

9.2 Allgemeine Arbeitsvorschriften

Kupplung von 4-Hydroxy-2,3,5,6-tetrafluorbenzoesäure an aminomethyliertes Polystyren (AAV 1)

In einem 500 ml Rundkolben werden 7,7 g Aminomethyliertes Polystyren (Aminomethylated polystyrene resin VHL 200-400 mesh, 1,46 mmol/g) (11,19 mmol) in 55 ml DMF suspendiert und mit 12 mg Bromphenolblau als Indikator versetzt. Die Suspension nimmt daraufhin sofort eine blaue Farbe an.

In einem weiteren Kolben werden 4,0 g (19,0 mmol) 4-Hydroxy-2,3,5,6-tetrafluorbenzoesäure in 14 ml DMF und 2,6 ml (16,8 mmol) DIC zur Aktivierung der Carbonsäure gegeben. Der Kolben wird für zehn Minuten geschüttelt. Anschließend wird eine Lösung von 2,3 g (16,8 mmol) HOBt in 5 ml DMF zur 4-Hydroxy-2,3,5,6-tetrafluorbenzoesäure-Lösung gegeben und für drei Stunden geschüttelt.

Die Lösung wird nun der Harzsuspension hinzugefügt und der Ansatz für mindestens 16 Stunden geschüttelt. Sollte die Farbe der Suspension nach 16 Stunden immer noch nicht von blau über grün nach gelb umgeschlagen sein, so ist eine erneute Umsetzung mit frisch hergestellter Kupplungslösung ratsam. Das Harz wird dreimal über einer Glasfilter-Fritte mit DMF gewaschen. Anschließend wird das Harz in 77 ml DMF suspendiert und mit 1,2 ml Piperidin für 90 Minuten geschüttelt. Das Harz wird abgesaugt und dreimal mit DMF gewaschen. Das Harz wird erneut in 102 ml DMF suspendiert, mit 12 ml HCl ($c = 2\text{ mol/l}$) versetzt und wieder für 90 Minuten geschüttelt. Abschließend wird das Harz über einer Fritte intensiv jeweils dreimal mit DMF, DCM und THF gewaschen und im Vakuum getrocknet. Die

Bestimmung des Beladungsgrads erfolgt über die Gewichtszunahme des Harzes (hier 1,17 mmol/g).

Kupplung von Carbonsäuren an polymergebundene 4-Hydroxy-2,3,5,6-tetrafluorbenzoesäure (AAV 2)

1 g Harz **17** (1,17 mmol) wird in 20 ml DMF suspendiert und für mindestens zehn Minuten quellen gelassen. Parallel dazu werden 4 Äquivalente (4,68 mmol) der betreffenden Carbonsäure in so wenig wie möglich DMF gelöst, mit 362 µl DIC (2,2 mmol) versetzt und ebenfalls für mindestens zehn Minuten geschüttelt. Zu dieser Lösung werden 28 mg (0,23 mmol) DMAP (vorher in wenig DCM gelöst) gegeben. Die Lösung der aktivierten Carbonsäure wird anschließend zur Harzsuspension gegeben und für 16 Stunden geschüttelt. Abschließend wird das Harz über eine Glasfilter-Fritte abgesaugt und intensiv jeweils dreimal mit DMF, DCM und mit THF gewaschen. Die Trocknung des Harzes erfolgt im Teil-Vakuum.

Übertragung von an 4-Hydroxy-2,3,5,6-tetrafluorbenzoesäure gebundenen Carbonsäuren auf Amino-Template (AAV 3)

200 mg des mit der betreffenden Carbonsäure beladenen Harzes (ca. 0,3 mmol) werden in 2 ml THF suspendiert. Zu dieser Suspension werden 0,05 mmol eines in THF gelösten Amino-Templates hinzugefügt und der Ansatz wird für 12 Stunden geschüttelt. Der Verlauf der Reaktion wird mittels Dünnschichtchromatographie überwacht. Nach quantitativer Acylierung des vorgelegten Amins wird das Harz über eine Glasfilter-Fritte abgesaugt und mehrfach mit THF gewaschen. Das gesamte Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand im Teil-Vakuum getrocknet. Der Rückstand wird in MeOH/Wasser gelöst und mittels MPLC aufgereinigt.

Kupplung von 4-Sulfamoylbenzoesäure an aminomethyliertes Polystyren (AAV 4)

22,0 g (30,8 mmol) Aminomethyliertes Polystyren-Harz der Firma Novabiochem (Aminomethylated polystyrene resin VHL 200-400 mesh, 1,40 mmol/g) werden in 190 ml trockenem THF suspendiert (1 l Rundkolben) und bei RT fünf Stunden geschüttelt. Anschließend werden der Suspension 60,5 mg Bromphenolblau als Indikator zugesetzt, worauf die Suspension sofort eine blau-violette Farbe annimmt.

In einem anderem Gefäß werden 12,39 g (61,6 mmol) 4-Sulfamoylbenzoesäure und 8,32 g (61,6 mmol) 1-Hydroxy-1*H*-benzotriazol (HOBt) in 210 ml trockenem THF gelöst (Ultraschallbad/Wärme). Zu dieser Lösung werden 9,53 ml (61,6 mmol) *N,N'*-Diisopropylcarbodiimid gegeben für zehn Stunden bei RT geschüttelt. Die Lösung wird anschließend der Harzsuspension hinzugefügt und für mindestens zwei Tage geschüttelt, bis die Farbe des Indikators über grün nach gelb umschlägt. Sollte die Farbe der Suspension nach zwei Tagen immer noch nicht nach gelb umgeschlagen sein, so ist eine erneute Umsetzung des Harzes mit frisch hergestellter Kupplungslösung zu empfehlen.

Das Harz **2** wird nun über einer Glasfilter-Fritte intensiv dreimal mit DMF, DCM und MetOH gewaschen. Abschließend wird das Harz im Teil-Vakuum getrocknet.

Kupplung von Carbonsäuren an die Sulfamoylfunktion des Kenner-Linkers (AAV 5)

1 g Harz **2** (1,16 mmol) wird in 12,5 ml THF (je nach Löslichkeit der entsprechenden Carbonsäure auch DMF oder DCM) suspendiert. Zu dieser Suspension werden 290 µl DIPEA und 7,5 mg DMAP (vorher in wenig DCM gelöst) gegeben und für fünf Stunden bei Raumtemperatur geschüttelt.

Parallel dazu werden in einem anderen Gefäß 4,64 mmol der entsprechenden Carbonsäure in so wenig wie möglich THF (auch DMF oder DCM) gelöst. Zu dieser Lösung werden 387 µl (2,32 mmol) DIC gegeben bei RT für fünf Stunden geschüttelt. Bei erfolgreicher Aktivierung kann bei einem Einsatz von THF oder DCM das Ausfallen von *N,N'*-Diisopropylharnstoff-Nadeln beobachtet werden, die optional vor der Zugabe zum Harz über eine Glasfilter-Fritte abgetrennt werden können. Die Lösung der aktivierten Carbonsäure wird anschließend zur Harzsuspension gegeben und für mindestens zehn Stunden bei Raumtemperatur geschüttelt.

Abschließend wird das Harz über einer Glasfilter-Fritte je dreimal mit DMF, DCM und MetOH gewaschen und im Teil-Vakuum getrocknet.

Fluorsubstitution an polymergebundener 4-Fluor-3-nitrobenzoesäure mit Aminen (AAV 6)

1,5 g (1,5 mmol) Harz **117** werden in 22 ml DMF suspendiert. Zu dieser Suspension werden 15 mmol des betreffenden Amins gegeben und für zehn Stunden bei RT geschüttelt. Die Farbe des Harzes ändert sich von farblos nach schwach gelb bis zu einem intensiven orange. Das Harz wird anschließend fünfmal mit DMF und fünfmal mit THF gewaschen und im Teil-Vakuum getrocknet.

Aktivierung der Acylsulfamoylfunktion mit Bromacetonitril (AAV 7)

150 mg (ca. 0,15 mmol) des entsprechenden Harzes werden in 1,5 ml NMP (trocken, gelagert über Molsieb) suspendiert, mit 128 µl DIPEA und 240 µl Bromacetonitril versetzt und für zehn Stunden bei Raumtemperatur geschüttelt (die Harze mit an der Festphase modifizierten Carbonsäuren müssen nach zehn Stunden abermals mit Bromacetonitril umgesetzt werden). Das Harz wird anschließend fünfmal mit DMSO und dreimal mit THF intensiv auf einer Glasfilter-Fritte gewaschen und im Anschluss sofort weiter umgesetzt.

Aktivierung der Acylsulfamoylfunktion mit Isoharnstoffen (AAV 8)

150 mg des betreffenden Harzes werden in 1,5 ml NMP suspendiert. Zu dieser Suspension werden 128 µl DIPEA und 3,4 mmol des verwendeten Isoharnstoffs gegeben und für 24 Stunden bei 50 °C geschüttelt. Anschließend wird das Harz abgesaugt und über einer Glasfilter-Fritte fünfmal mit DMSO und dreimal mit THF gewaschen und im Anschluss sofort weiter umgesetzt.

Übertragung von an der Festphase modifizierten oder nicht-modifizierten Carbonsäuren auf Amino-Template (AAV 9)

150 mg des mit der betreffenden gegebenenfalls modifizierten Carbonsäure beladenen Harzes werden in 3 ml THF suspendiert. Zu dieser Suspension werden 0,02 mmol eines Amino-Templats hinzugefügt (in so wenig wie möglich THF gelöst) und der Ansatz wird für 12 bis 24 Stunden geschüttelt. Der Verlauf der Reaktion wird Dünnschichtchromatographisch verfolgt. Nach quantitativer Acylierung des vorgelegten Amins wird das Harz über eine Fritte abgesaugt und mehrfach mit über KOH destilliertem THF gewaschen. Das gesamte Lösungsmittel wird im Teil-Vakuum entfernt und der Rückstand an der Ölpumpe getrocknet. Abschließend wird der Rückstand in Methanol/Wasser aufgenommen und mittels MPLC aufgereinigt.

Synthese von N⁶-substituierten Adenosinen (AAV 10)

Zu einer Lösung von 10 mmol 1-(6-Chlor-purin-9-yl)- β -d-1-desoxyribofuranose in 40 ml 1-Propanol werden 1,1 Äquivalente des entsprechenden Amins und 10 mmol DIPEA gegeben. Das erhaltene Reaktionsgemisch wird für 24 Stunden bei 60 °C gerührt. Nach Abschluss (Kontrolle per DC) der Umsetzung wird der Ansatz für 24 Stunden bei 5 °C gelagert, wobei das Produkt als weißes amorphes Pulver ausfällt. Der Niederschlag wird abgesaugt und aus EtOH kristallisiert.

Chemoselektive Anknüpfung des Phthalimidrests an die primäre Alkoholfunktion in 5'-Position (AAV 11)

Zu einer Lösung von 2,55 mmol N⁶-substituiertem Adenosin in 17,8 ml frisch getrocknetem THF (über Natrium/Benzophenon) werden 2,5 Äquivalente (6,37 mmol) Triphenylphosphin sowie 2,5 Äquivalente (6,37 mmol) Phthalimid gegeben. Die Suspension wird auf -10 °C abgekühlt. Nach Zusatz von 2 Äquivalenten (5,09 mmol) Di-*iso*-propyl-azodicarboxylat wird die Suspension noch für 30 Minuten bei -10 °C gerührt und dann langsam auf Raumtemperatur erwärmt. Nach 90 Minuten zeigt eine Reaktionskontrolle mittels DC eine quantitative Umsetzung. Der Ansatz wird am Rotationsverdampfer eingeeengt und der Rückstand in 6 ml Methanol aufgenommen. Nach eintägiger Lagerung im Kühlschrank fällt das Produkt aus.

Aminolyse des Phthalimidbausteins und damit Freisetzung der gewünschten Aminofunktion in 5'-Position (AAV12)

Zu einer Lösung von 1,9 mmol 5'-Desoxy-N⁶-substituiertem-5'-phthalimido-1-yladenosin in 130 ml EtOH werden 6 ml einer 33 %-igen Methylaminlösung in EtOH hinzugefügt und bei RT gerührt. Der Verlauf der Reaktion wird dünnschichtchromatographisch verfolgt. Nach zwei bis sechs Stunden zeigt die Reaktionskontrolle eine quantitative Umsetzung. Der Ansatz wird am Rotationsverdampfer eingeeengt, der Rückstand in MetOH/Wasser aufgenommen und

über einen stark basischen Ionenaustauscher mit steigendem Methanolanteil aufgereinigt.

Darstellung der Cyclopentenylether (AAV13)

21 mmol des betreffenden Alkohols werden in frisch getrockneten THF gelöst und 30 min. zum Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur werden unter Eiskühlung 2 Äquivalente Natriumhydrid hinzugegeben. Nach Beendigung der Gasentwicklung wird erneut zum Rückfluss erhitzt und nach einer Stunde 5 g (21 mmol) Cyclopentenyl-4-toluensulfonat zum Ansatz gegeben und weiter erhitzt, bis im Dünnschichtchromatogramm (Elutionsmittel Hexan/Ethylacetat 7:3) keine Fluoreszenzminderung durch das Tosylat mehr zu detektieren ist. Nach 28 Stunden wird der Ansatz auf RT abgekühlt und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der zurückgebliebene Niederschlag wird in Dichlormethan aufgenommen. Nach Zugabe von 2 mol/L Natriumhydroxidlösung (Niederschlag löst sich) wird die organische Phase jeweils zweimal mit 2 mol/L Natriumhydroxidlösung und einer gesättigten wässrigen Kochsalzlösung gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum bis zur Trockene eingeeengt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch (SC) aufgereinigt (Elutionsmittel 70 % Hexan, 30 % Ethylacetat). Das Produkt wird nach Einengen der produktenthaltenden Fraktionen gewonnen.

Darstellung der Epoxide (AAV14)

Zu einer eisgekühlten und mit Stickstoff gespülten Lösung von 0,17 mol des betreffenden Cyclopentenethers in 85 ml Dichlormethan wird ein Gemisch von 0,24 mol m-Chlor-perbenzoesäure in 350 ml Dichlormethan langsam und über zwei Stunden hinweg hinzugetropft. Der Ansatz wird anschließend auf Raumtemperatur erwärmt, für vier Stunden gerührt und schließlich zum Rückfluss erhitzt. Der Verlauf der Reaktion wird mittels DC überwacht. Nach quantitativer Umsetzung wird der Ansatz abgekühlt und der entstandene Niederschlag wird über einen Filtertrichter direkt in einen Schütteltrichter überführt. Die Lösung wird nacheinander jeweils zweimal mit 150 ml 10 % wässriger Natriumsulfatlösung und 10 % wässriger Natriumsulfatlösung gewaschen. Die wässrige Phase wird abgetrennt und verworfen. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und überschüssiges Lösungsmittel wird vorsichtig am Rotationsverdampfer entfernt. Das im Rückstand enthaltene Diastereomergemisch wird zur Trennung der Isomere in Hexan/Ethylacetat aufgenommen und säulenchromatographisch über Kieselgel (5,5 x 54 cm) mit Hexan/Ethylacetat (7:3) eluiert.

Einführung der Azidogruppe (AAV15)

Eine Lösung von 0,02 mol des betreffenden Epoxids, 196 ml Ethanol, 39 ml demineralisiertem Wasser, 4,1 g (0,06 mol) Natriumazid und 3,38 g Ammoniumchlorid wird für zwölf Stunden unter Rückfluss erhitzt. Eine anschließende DC-Kontrolle zeigt eine komplette Umsetzung an (Produkt läuft höher und färbt sich

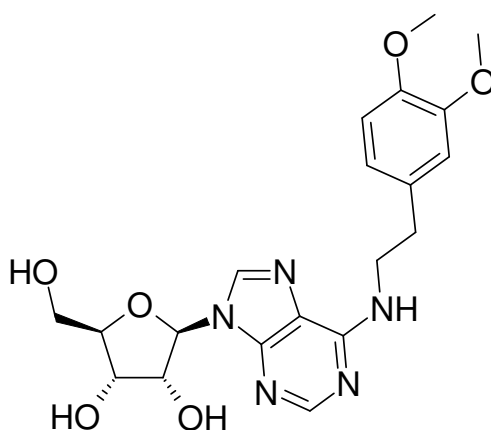
gelb unter 254 nm). Der Ansatz wird auf Raumtemperatur abgekühlt. Nach Zugabe von Wasser wird der Ansatz mehrmals mit Ether extrahiert. Die gesammelten Etherphasen werden mit 100 ml einer gesättigten wässrigen Kochsalzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und der überschüssige Ether im Teil-Vakuum entfernt. Der Rückstand wird über Kieselgel (3,5 x 33,5 cm, Hexan/Ethylacetat 7:3) chromatographisch gereinigt.

Reduktion der Azidogruppe zur Aminofunktionalität (AAV16)

Zu 16,85 mmol Lithiumaluminiumhydrid in 22 ml frisch über Natrium/Benzophenon getrocknetem THF wird langsam eine Lösung von 4,29 mmol der betreffenden Azidoverbindung in 20 ml THF unter Stickstoff getropft. Nach Beendigung des Zutropfens wird zwei Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Im nachfolgenden Dünnschichtchromatogramm lässt sich keine Fluoreszenzminderung durch das Edukt detektieren. Daraufhin wird zuerst mit Diethylether und dann mit wässriger Natriumsulfatlösung versetzt, bis kein Wasserstoff mehr gebildet wird. Der entstandene Niederschlag wird abfiltriert und die organische Phase gesammelt. Die wässrige Phase wird nun mehrfach mit Diethylether extrahiert, bis keine nennenswerten Produktmengen mehr in der organischen Phase enthalten sind. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und überschüssiges Lösungsmittel im Teil-Vakuum entfernt.

9.3 Substanzen zu Kapitel 3

***N*⁶-[2-(3,4-Dimethoxyphenyl)ethyl]adenosin (25 I)**



Herstellung Nach **AAV 10** aus 2,000 g (6,97 mmol) 1-(6-Chlor-purin-9-yl)- β -D-1-desoxyribofuranose und 1,1 Äquivalenten 3,4-Dimethoxyphenylethylamin. Nach Lagerung bei 5 °C fällt das Produkt als weißes amorphes Pulver aus. Der Niederschlag wird abgesaugt und aus MeOH kristallisiert.

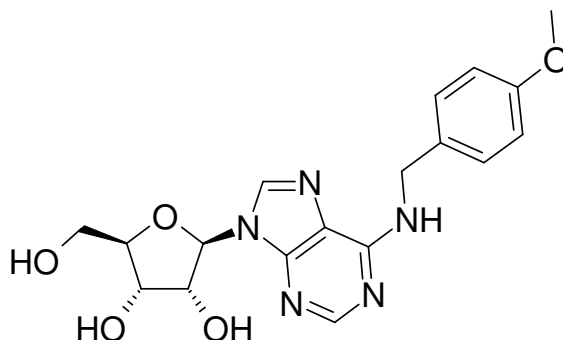
Ausbeute 87% (2,671 g)

¹H-NMR 500 MHz, [D₆]-DMSO) = δ (ppm) 8,33 (s, 1H, C8H), 8,22 (s, 1H, C2H), 7,79 (bs, 1H, N⁶H), 6,85 (m, 2H, Dimethoxybenzyl), 6,76 (d, 1H, Dimethoxybenzyl, *J* = 7,1 Hz), 5,89 (d, 1H, 1'H, *J* = 5,9 Hz), 5,38-5,33 (m, 1H, 3'OH überlappt 5'OH), 5,13 (d, 1H, 2'OH, *J* = 4,6 Hz), 4,60 (m, 1H, 2'H), 4,15 (m, 1H, 3'H), 3,96 (m, 1H, 4'H), 3,71 (m, 8H, Dimethoxy überlappt CH₂), 3,61-3,53 (m, 2H, 5'CH₂, *J* = 6,2/14,2 Hz), 2,86 (m, 2H, CH₂)

¹³C-NMR (126 MHz, [D₆]-DMSO) = δ (ppm) 152,9, 149,2, 147,8, 140,2, 132,5, 121,1, 113,2, 112,5, 88,5, 86,4, 74,0, 71,2, 62,2, 56,1, 55,9

Schmelzp. 120 °C

N⁶-(4-Methoxybenzyl)adenosin (25 II)



Herstellung Nach **AAV 10** aus 2,500 g (8,72 mmol) 1-(6-Chlor-purin-9-yl)-β-D-1-desoxyribofuranose und 1,1 Äquivalenten 4-Methoxybenzylamin. Nach Lagerung bei 5 °C fällt das Produkt als weißes amorphes Pulver aus. Der Niederschlag wird abgesaugt und aus MetOH umkristallisiert.

Ausbeute 74% (2,499 g)

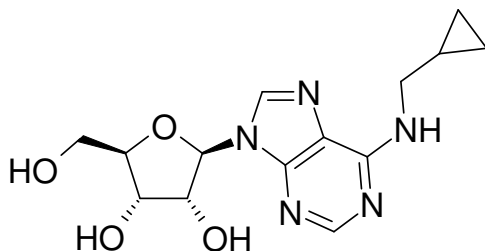
¹H-NMR (500 MHz, [D₆]-DMSO) = δ (ppm) 8,35 (s, 1H, C8H), 8,30 (bs, 1H, N⁶H), 8,20 (s, 1H, C2H), 7,27 (d, 2H, Methoxybenzyl, *J* = 8,5 Hz), 6,84 (m, 2H, Methoxybenzyl), 5,89 (d, 1H, 1'H, *J* = 6,2 Hz), 5,38-5,32 (m, 2H, 3'OH überlappt 5'OH), 5,12 (m, 1H, 2'OH), 4,60 (m, 3H, CH₂ überlappt 2'H), 4,15 (m, 1H, 3'H), 3,96 (m, 1H, 4'H), 3,69-3,66 (m, 4H, Methoxy überlappt 5'CH₂), 3,58-3,53 (m, 1H, 5'CH₂)

¹³C-NMR (126 MHz, [D₆]-DMSO) = δ (ppm) 158,7, 152,8, 140,4, 129,1, 114,2, 88,5, 86,5, 74,1, 71,2, 62,2, 55,6, 19,1

Elementaranalyse	%C ber.: 55,81	%C gef.: 55,80
	%H ber.: 5,46	%H gef.: 5,49
	%N ber.: 18,08	%N gef.: 17,71

Schmelzp. 146 °C

***N*⁶-(Cyclopropylmethyl)adenosin (25 III)**



Herstellung Nach **AAV 10** aus 2,000 g (6,97 mmol) 1-(6-Chlor-purin-9-yl)- β -D-1-desoxyribofuranose und 1,1 Äquivalenten Cyclopropylmethylamin. Nach Lagerung bei 5 °C fällt das Produkt als weißes amorphes Pulver aus. Der Niederschlag wird abgesaugt und aus MeOH umkristallisiert

Ausbeute 70% (1,572 g)

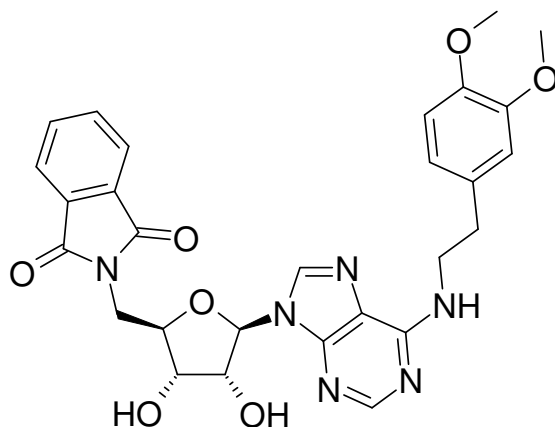
¹H-NMR (500 MHz, [D₆]-DMSO) = δ (ppm) 8,33 (s, 1H, C8H), 8,18 (bs, 1H, C2H), 7,85 (bs, 1H, *N*⁶H), 5,88 (d, 1H, 1'H, *J* = 5,9 Hz), 5,36 (m, 2H, 3'OH überlappt 5'OH), 5,28 (d, 1H, 2'OH, *J* = 4,6 Hz), 4,60 (m, 1H, 2'H), 4,15 (m, 1H, 3'H), 3,96 (m, 1H, 4'H), 3,70-3,66 (m, 1H, 5'CH₂), 3,58-3,53 (m, 1H, 5'CH₂), 3,30 (m, 2H, CH₂), 1,14 (m, 1H, CH-Cyclopropan), 0,40 (m, 2H, CH₂-Cyclopropan), 0,27 (m, 2H, CH₂-Cyclopropan)

¹³C-NMR (126 MHz, [D₆]-DMSO) = δ (ppm) 155,3, 152,9, 140,2, 88,5, 86,5, 74,1, 71,2, 62,3, 44,6, 11,7, 3,8

Elementaranalyse	%C ber.: 52,33	%C gef.: 52,04
	%H ber.: 5,96	%H gef.: 5,88
	%N ber.: 21,79	%N gef.: 21,63

Schmelzp. 173 °C

5'-Desoxy-*N*⁶-[2-(3,4-dimethoxyphenyl)ethyl]-5'-phthalimidoyladenosin (26 I)



Herstellung Nach **AAV 11** aus 1,1 g (2,55 mmol) N^6 -[2-(3,4-Dimethoxyphenyl)ethyl]adenosin, 1,67 g (6,37 mmol) Triphenylphosphin, 0,93 g (6,37 mmol) Phthalimid und 1,03 g (5,09 mmol) Di-*iso*-propyl-azodicarboxylat.

Ausbeute 79% (1,1297 g)

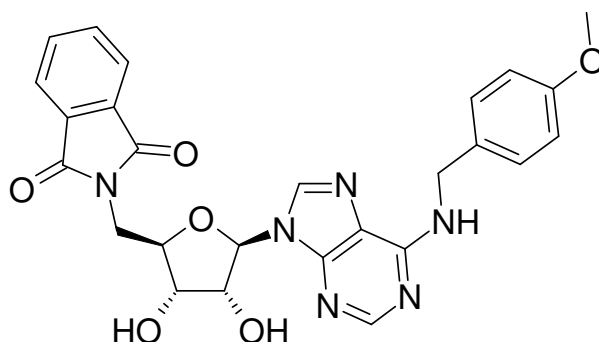
$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, $[\text{D}_6]$ -DMSO) = δ (ppm) 8,34 (s, 1H, C8H), 8,03 (s, 1H, C2H), 7,83 (m, 4H, Phthalimid), 7,75 (bs, 1H, $N^6\text{H}$), 6,84 (m, 2H, Dimethoxybenzyl), 6,76 (m, 1H, Dimethoxybenzyl), 5,86 (d, 1H, 1'H, $J = 5,5$ Hz), 5,47 (d, 1H, 3'OH, $J = 6,2$ Hz), 5,28 (d, 1H, 2'OH, $J = 5,3$ Hz), 4,77 (m, 1H, 2'H), 4,26 (m, 1H, 3'H), 4,13 (m, 1H, 4'H), 3,99-3,95 (dd, 1H, 5'CH₂, $J = 6,2/14,2$ Hz), 3,71 (m, 8H, Dimethoxy überlappt CH₂), 3,88-3,84 (dd, 1H, 5'CH₂, $J = 6,4/14,2$ Hz), 2,84 (m, 2H, CH₂)

$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, $[\text{D}_6]$ -DMSO) = δ (ppm) 168,3, 153,0, 149,2, 147,8, 140,4, 135,0, 132,1, 123,6, 121,0, 113,2, 112,5, 88,3, 81,8, 73,1, 72,0, 56,1, 55,9

Elementaranalyse	%C ber.: 59,99	%C gef.: 60,07
	%H ber.: 5,03	%H gef.: 5,04
	%N ber.: 14,99	%N gef.: 15,03

Schmelzp. 215 °C

5'-Desoxy- N^6 -(4-methoxybenzyl)-5'-phthalimidoyladenosen (26 II)



Herstellung Nach **AAV 11** aus 1,5 g (3,87 mmol) N^6 -(4-Methoxybenzyl)-adenosin, 1,42 g (9,67 mmol) Triphenylphosphin, 2,53 g (9,67 mmol) Phthalimid und 1,56 g (7,74 mmol) Di-*iso*-propyl-azodicarboxylat.

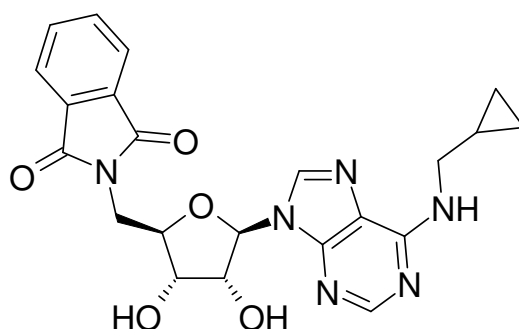
Ausbeute 94% (1,879 g)

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, $[\text{D}_6]$ -DMSO) = δ (ppm) 8,36 (s, 1H, C8H), 8,26 (bs, 1H, $N^6\text{H}$), 8,00 (s, 1 H, C2H), 7,82 (m, 4H, Phthalimido), 7,26 (d, 2H, Methoxybenzyl, $J = 8,5$ Hz), 6,86 (m, 2H, Methoxybenzyl), 5,86 (d, 1H, 1'H, $J = 5,5$ Hz), 5,47 (d, 1H, 3'OH, $J = 5,9$ Hz), 5,28 (d, 1H, 2'OH, $J = 5,3$ Hz), 4,77 (q, 1H, 2'H, $J = 5,5$ Hz), 4,61 (bs, 2H, CH₂), 4,27 (m, 1H,

3'H), 4,13 (m, 1H, 4'H), 3,99-3,95 (m, 1H, 5'CH₂), 3,87-3,83 (dd, 1H, 5'CH₂, *J* = 6,4/14,2 Hz), 3,70 (s, 3H, Methoxy)
¹³C-NMR (126 MHz, [D₆]-DMSO) = δ (ppm) 168,4, 158,7, 152,9, 135,0, 132,1, 129,1, 123,6, 114,2, 88,4, 81,9, 73,2, 72,1, 55,6
 Elementaranalyse %C ber.: 60,46 %C gef.: 60,49
 %H ber.: 4,68 %H gef.: 4,72
 %N ber.: 16,27 %N gef.: 15,59

Schmelzp. 122 °C

***N*⁶-(Cyclopropylmethyl)-5'-desoxy-5'-phthalimidoadenosin (26 III)**



Herstellung Nach **AAV 11** aus 1,6 g (4,98 mmol) *N*⁶-(Cyclopropylmethyl)adenosin, 3,26 g (12,42 mmol) Triphenylphosphin, 1,83 g (12,42 mmol) Phthalimid und 2,5 g (12,36 mmol) Di-*iso*-propylazodicarboxylat.

Ausbeute 64% (1,436 g)

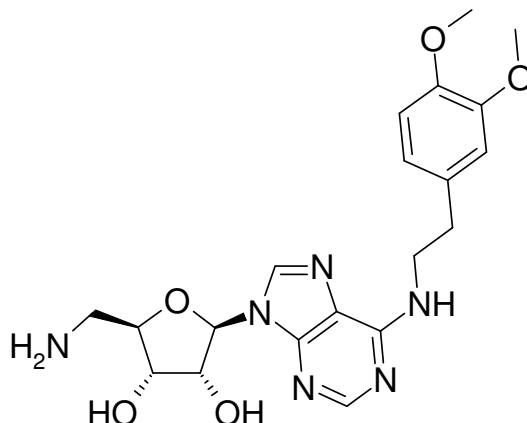
¹H-NMR (500 MHz, [D₆]-DMSO) = δ (ppm) 8,34 (s, 1H, C8H), 7,98 (bs, 1H, *N*⁶H), 7,82 (m, 5H, Phthalimid überlappt C2H), 5,86 (d, 1H, 1'H, *J* = 5,5 Hz), 5,47 (d, 1H, 3'OH, *J* = 5,9 Hz), 5,28 (d, 1H, 2'OH, *J* = 5,0 Hz), 4,77 (m, 1H, 2'H), 4,27 (m, 1H, 3'H), 4,13 (m, 1H, 4'H), 3,99-3,95 (dd, 1H, 5'CH₂, *J* = 5,9/14,2 Hz), 3,88-3,84 (m, 1H, 5'CH₂), 3,30 (s, 2H, CH₂), 1,13 (m, 1H, CH- Cyclopropan), 0,41 (m, 2H, CH₂-Cyclopropan), 0,27 (m, 2H, CH₂-Cyclopropan)

¹³C-NMR (126 MHz, [D₆]-DMSO) = δ (ppm) 168,4, 152,9, 140,4, 135,0, 132,1, 123,6, 88,4, 81,9, 73,1, 72,1, 11,7, 3,8

Elementaranalyse %C ber.: 58,66 %C gef.: 58,28
 %H ber.: 4,92 %H gef.: 4,95
 %N ber.: 18,66 %N gef.: 18,31

Schmelzp. 205 °C

5'-Amino-5'-desoxy-*N*⁶-[2-(3,4-dimethoxyphenyl)ethyl]adenosin (Templat I)



Herstellung Nach **AAV 12** aus 1,1 g (1,96 mmol) 5'-Desoxy-*N*⁶-[2-(3,4-dimethoxyphenyl)ethyl]-5'-phthalimidoadenosin. Nach zwei Stunden zeigt die Reaktionskontrolle eine quantitative Umsetzung. Der Ansatz wird am Rotationsverdampfer eingedunstet und der Rückstand über stark basischen Ionenaustauscher aufgereinigt.

Ausbeute 75% (0,6328 g)

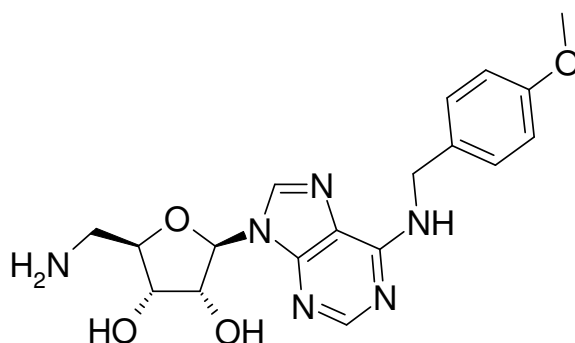
¹H-NMR (500 MHz, [D₆]-DMSO) = δ (ppm) 8,35 (s, 1H, C8H), 8,19 (s, 1H, C2H), 7,79 (bs, 1H, *N*⁶H), 6,83 (m, 2H, Dimethoxybenzyl), 6,75 (m, 1H, Dimethoxybenzyl), 5,86 (d, 1H, 1'H, *J* = 5,9 Hz), 5,34 (bs, 1H, 3'OH), 5,10 (m, 1H, 2'OH), 4,64 (m, 1H, 2'H), 4,13 (m, 1H, 3'H), 3,87 (q, 1H, 4'H, *J* = 4,6 Hz), 3,71 (m, 8H, Dimethoxy überlappt CH₂), 3,37 (bs, 2H, NH₂), 2,85-2,77 (m, 2H, CH₂ überlappt 5'CH₂), 2,74-2,70 (m, 1H, CH₂)

¹³C-NMR (126 MHz, [D₆]-DMSO) = δ (ppm) 153,1, 149,2, 147,8, 140,4, 132,5, 121,1, 113,2, 112,5, 87,90, 86,7, 73,6, 71,3, 56,1, 55,9, 44,4

HR-ESI-MS [M + H]⁺ ber.: 431,2042 [M + H]⁺ gef.: 431,2029

Schmelzp. 84 °C

5'-Amino-5'-desoxy-*N*⁶-(4-methoxybenzyl)adenosin (Templat II)



Herstellung Nach **AAV 12** aus 1,5 g (2,90 mmol) 5'-Desoxy-*N*⁶-(4-methoxybenzyl)-5'-phthalimidoyladenosen. Nach zwei Stunden zeigt die Reaktionskontrolle eine quantitative Umsetzung. Der Ansatz wird am Rotationsverdampfer eingeeengt und der Rückstand über stark basischen Ionenaustauscher aufgereinigt.

Ausbeute 69% (0,774 g)

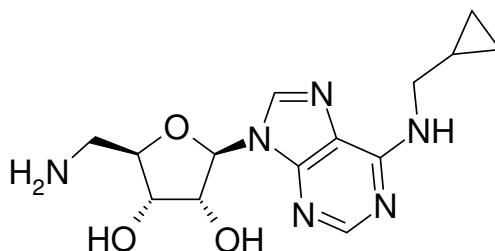
¹H-NMR (500 MHz, [D₆]-DMSO) = δ (ppm) 8,37 (s, 1H, C8H), 8,23 (bs, 1H, *N*⁶H), 8,20 (s, 1H, C2H), 7,27 (m, 2H, Methoxybenzyl), 6,84 (m, 2H, Methoxybenzyl), 5,86 (d, 1H, 1'H, *J* = 5,9 Hz), 5,33 (bs, 1H, 3'OH), 5,06 (bs, 1H, 2'OH), 4,67 (m, 2H, CH₂), 4,15 (m, 1H, 3'H), 3,86 (m, 1H, 4'H), 3,70 (s, 3H, Methoxy), 3,26 (bs, 2H, NH₂), 3,17 (m, 1H, 2'H), 2,84-3,81 (m, 1H, 5'CH₂), 2,76-2,72 (dd, 1H, CH₂, *J* = 5,3/13,5 Hz)

¹³C-NMR (126 MHz, [D₆]-DMSO) = δ (ppm) 156,6, 153,0, 140,6, 132,6, 129,0, 120,2, 114,2, 88,0, 86,7, 73,6, 71,4, 55,6, 44,4

HR-ESI-MS [M + H]⁺ ber.: 387,1780 [M + H]⁺ gef.: 387,1786

Schmelzp. 153 °C

5'-Amino-*N*⁶-(cyclopropylmethyl)-5'-desoxyadenosin (Templat III)



Herstellung Nach **AAV 12** aus 0,9 g (1,99 mmol) 5'-Desoxy-*N*⁶-(cyclopropylmethyl)-5'-phthalimidoyladenosen. Nach 90 Minuten zeigt die Reaktionskontrolle eine quantitative Umsetzung. Der Ansatz wird am Rotationsverdampfer eingeeengt und der Rückstand über stark basischen Ionenaustauscher aufgereinigt.

Ausbeute 62% (0,398 g)

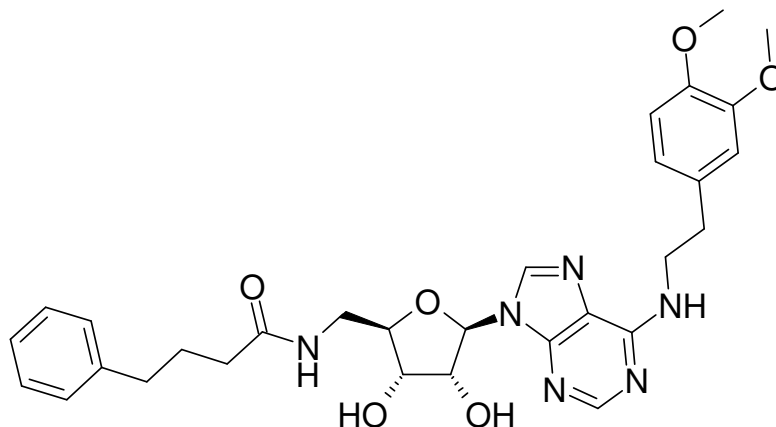
¹H-NMR (500 MHz, [D₆]-DMSO) = δ (ppm) 8,35 (s, 1H, C8H), 8,19 (s, 1H, C2H), 7,79 (bs, 1H, *N*⁶H), 5,86 (d, 1H, 1'H, *J* = 5,9 Hz), 5,34 (bs, 1H, 3'OH), 5,21 (bs, 1H, 2'OH), 4,67 (m, 1H, 2'H), 4,16 (m, 1H, 3'H), 3,87 (m, 1H, 4'H), 3,37 (bs, 2H, NH₂), 2,85-2,81 (m, 1H, 5'CH₂), 2,76-2,73 (dd, 1H, 5'CH₂, *J* = 5,3/ 13,3 Hz), 3,36 (m, 2H, CH₂ überlappt mit H₂O), 1,14 (m, 1H, CH- Cyclopropan), 0,41 (m, 2H, CH₂-Cyclopropan), 0,27 (m, 2H, CH₂-Cyclopropan)

¹³C-NMR (126 MHz, [D₆]-DMSO) = δ (ppm) 153,0, 140,4, 88,0, 86,7, 73,6, 71,4, 67,6, 44,4, 25,7, 3,3

HR-ESI-MS [M + H]⁺ ber.: 321,1675 [M + H]⁺ gef.: 321,1629

Schmelzp. 89 °C

5'-Desoxy-*N*⁶-[2-(3,4-dimethoxyphenyl)ethyl]-5'-[(4-phenyl)butanamido]-adenosin (27)



Herstellung Nach **AAV 3** aus entsprechend substituiertem Harz **21** und 0,05 mmol Templat **I**.

Ausbeute 91,8%

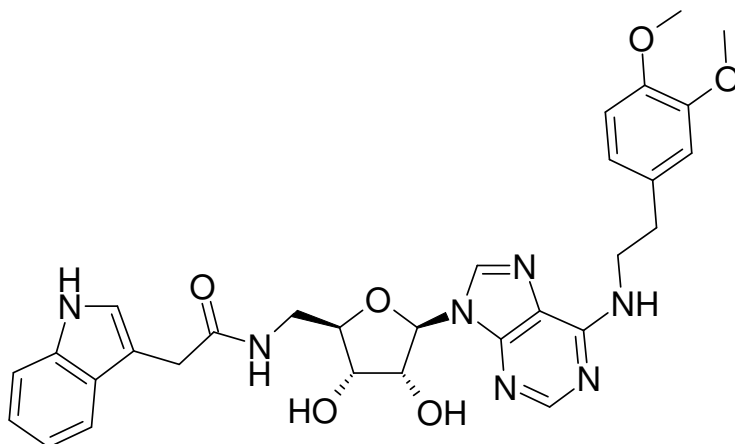
Reinheit HPLC nach MPLC = 94,8% (254 nm)

¹H-NMR (500 MHz, [D₆]-DMSO) = δ (ppm) 8,32 (s, 1H, C8H), 8,20-8,15 (m, 2H, C2H überlappt Amido), 7,79 (bs, 1H, *N*⁶H), 7,25 (m, 2H, Phenyl), 7,15 (m, 3H, Phenyl), 6,86 (m, 2H, Dimethoxybenzyl), 6,76 (m, 1H, Dimethoxybenzyl), 5,85 (d, 1H, 1'H, *J* = 6,3 Hz), 5,40 (m, 1H, 3'OH), 5,21 (m, 1H, 2'OH), 4,67 (m, 1H, 2'H), 4,04 (m, 1H, 3'H), 3,96 (m, 1H, 4'H), 3,71 (m, 8H, Dimethoxy überlappt CH₂), 3,43 (m, 2H, 5'CH₂), 2,86 (t, 2H, CH₂, *J* = 7,4 Hz), 2,55 (t, 2H, CH₂, *J* = 7,7 Hz), 2,15 (t, 2H, CH₂, *J* = 7,3 Hz), 1,80 (m, 2H, CH₂)

HR-ESI-MS [M + H]⁺ ber.: 577,2774

[M + H]⁺ gef.: 577,2787

5'-Desoxy-*N*⁶-[2-(3,4-dimethoxyphenyl)ethyl]-5'-[(3-indolyl)acetamido]adenosin (28)



Herstellung Nach **AAV 3** aus entsprechend substituiertem Harz **21** und 0,05 mmol Templat **I**.

Ausbeute 85,8%

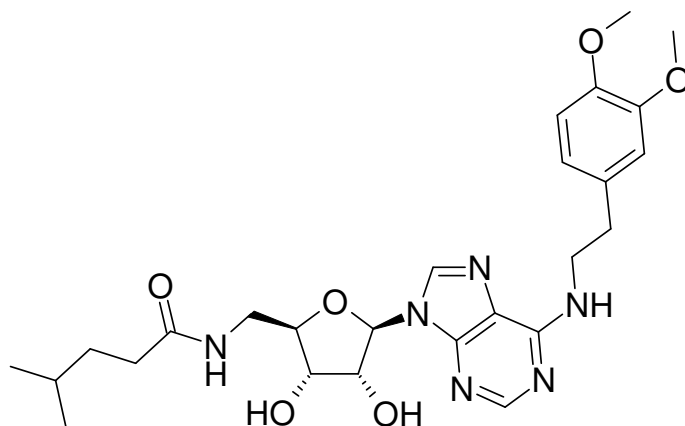
Reinheit HPLC nach MPLC = 97,2% (254 nm)

¹H-NMR (500 MHz, [D₆]-DMSO) = δ (ppm) 10,80 (s, 1H, Indol-NH), 8,31 (m, 1H, C8H), 8,23 (m, 2H, C2H überlappt Amido), 7,79 (bs, 1H, *N*⁶H), 7,50 (m, 1H, Indol), 7,31 (m, 1H, Indol), 7,16 (m, 1H, Indol), 7,05 (m, 1H, Indol), 6,94 (m, 1H, Indol), 6,85 (m, 2H, Dimethoxybenzyl), 6,76 (m, 1H, Dimethoxybenzyl), 5,86 (m, 1H, 1'H), 5,38 (m, 1H, 3'OH), 5,20 (m, 1H, 2'OH), 4,68 (m, 1H, 2'H), 4,07 (m, 1H, 3'H), 3,97 (m, 1H, 4'H), 3,71 (m, 8H, Dimethoxy überlappt CH₂), 3,55 (s, 2H, CH₂), 3,47-3,37 (m, 2H, 5'CH₂), 2,85 (m, 2H, CH₂)

HR-ESI-MS [M + H]⁺ ber.: 588,2570

[M + H]⁺ gef.: 588,2581

5'-Desoxy-*N*⁶-[2-(3,4-dimethoxyphenyl)ethyl]-5'-[(4-methyl)pentan-amido]adenosin (29)



Herstellung Nach **AAV 3** aus entsprechend substituiertem Harz **21** und 0,05 mmol Templat **I**.

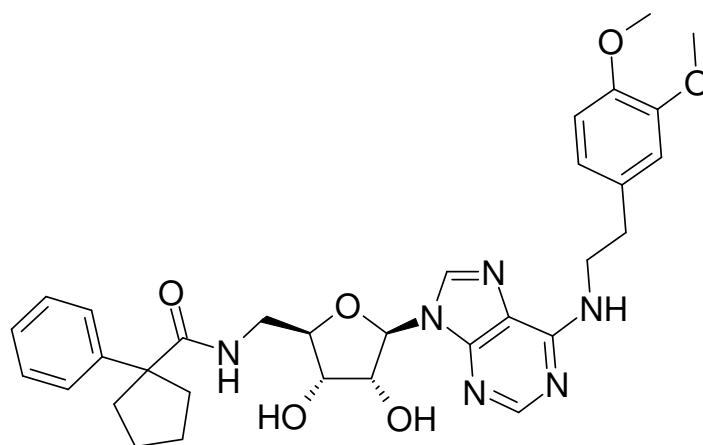
Ausbeute 73,3%

Reinheit HPLC nach MPLC = 95,3% (254 nm)

¹H-NMR (500 MHz, [D₆]-DMSO) = δ (ppm) 8,32 (s, 1H, C8H), 8,25 (m, 1H, C2H), 8,13 (m, 1H, Amido), 7,80 (bs, 1H, N⁶H), 6,84 (m, 2H, Dimethoxybenzyl), 6,74 (m, 1H, Dimethoxybenzyl), 5,85 (d, 1H, 1'H, *J* = 6,2 Hz), 5,38 (m, 1H, 3'OH), 5,19 (m, 1H, 2'OH), 4,66 (m, 1H, 2'H), 4,03 (m, 1H, 3'H), 3,95 (m, 1H, 4'H), 3,71 (m, 8H, Dimethoxy überlappt CH₂), 3,45-3,36 (m, 2H, 5'CH₂), 2,86 (t, 2H, CH₂, *J* = 7,6 Hz), 2,12 (m, 2H, CH₂), 1,49 (m, 1H, CH), 1,40 (m, 2H, CH₂), 0,84 (m, 6H, Methyl)

HR-ESI-MS [M + H]⁺ ber.: 529,2777 [M + H]⁺ gef.: 529,2747

5'-Desoxy-N⁶-[2-(3,4-dimethoxyphenyl)ethyl]-5'-[(1-phenylcyclopentan-1-carboxamido]adenosin (30)



Herstellung Nach **AAV 3** aus entsprechend substituiertem Harz **21** und 0,05 mmol Templat **I**.

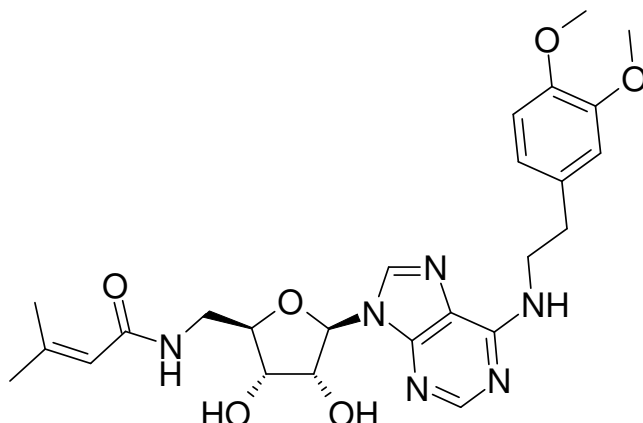
Ausbeute 80%

Reinheit HPLC nach MPLC = 94,0% (254 nm)

¹H-NMR (500 MHz, [D₆]-DMSO) = δ (ppm) 8,22 (s, 1H, C8H), 8,17 (s, 1H, C2H), 7,75 (bs, 1H, N⁶H), 7,53 (m, 1H, Amido), 7,32-7,25 (m, 4H, Phenyl), 7,17 (m, 1H, Phenyl), 6,84 (m, 2H, Dimethoxybenzyl), 6,75 (m, 1H, Dimethoxybenzyl), 5,80 (d, 1H, 1'H, *J* = 6,4 Hz), 5,33 (d, 1H, 3'OH, *J* = 6,2 Hz), 5,10 (d, 1H, 2'OH, *J* = 4,6 Hz), 4,59 (m, 1H, 2'H), 3,99 (m, 1H, 3'H), 3,91 (m, 1H, 4'H), 3,71 (m, 8H, Dimethoxy überlappt CH₂), 3,37-3,31 (m, 2H, 5'CH₂), 2,86 (m, 2H, CH₂), 2,49 (m, CH₂-Cyclopentan überlappt DMSO), 1,79 (m, 2H, Cyclopentan), 1,59 (m, 4H, Cyclopentan)

HR-ESI-MS [M + H]⁺ ber.: 603,2931 [M + H]⁺ gef.: 603,2937

5'-Desoxy-*N*⁶-[2-(3,4-dimethoxyphenyl)ethyl]-5'-[(3,3-dimethyl)acrylamido]adenosin (31)



Herstellung Nach **AAV 3** aus entsprechend substituiertem Harz **21** und 0,05 mmol Templat **I**.

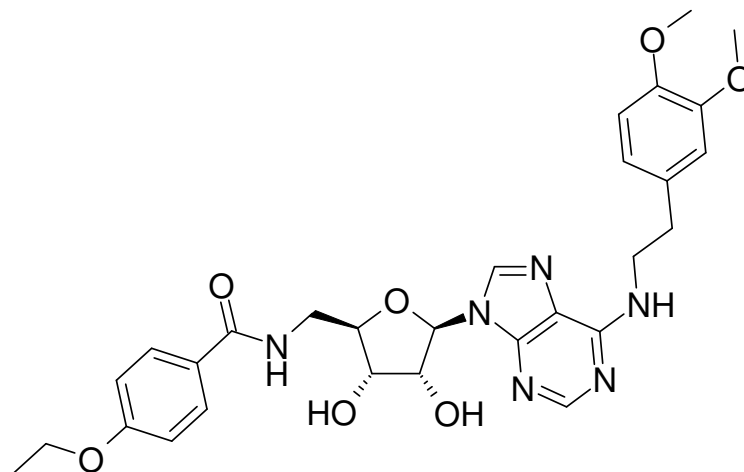
Ausbeute 89,1%

Reinheit HPLC nach MPLC = 97,2% (254 nm)

¹H-NMR (500 MHz, [D₆]-DMSO) = δ (ppm) 8,32 (s, 1H, C8H), 8,25 (s, 1H, C2H), 8,08 (m, 1H, Amido), 7,80 (bs, 1H, *N*⁶H), 6,86 (m, 2H, Dimethoxybenzyl), 6,75 (m, 1H, Dimethoxybenzyl), 5,85 (d, 1H, 1'H, *J* = 5,9 Hz), 5,70 (s, 1H, Acryl-CH), 5,38 (m, 1H, 3'OH), 5,19 (d, 1H, 2'OH, *J* = 4,6 Hz), 4,67 (m, 1H, 2'H), 4,05 (m, 1H, 3'H), 3,97 (m, 1H, 4'H), 3,71 (m, 8H, Dimethoxy überlappt CH₂), 3,47-3,36 (m, 2H, 5'CH₂), 2,86 (m, 2H, CH₂), 2,08 (s, 3H, Methyl), 1,79 (s, 3H, Methyl)

HR-ESI-MS [M + H]⁺ ber.: 513,2461 [M + H]⁺ gef.: 513,2471

5'-Desoxy-*N*⁶-[2-(3,4-dimethoxyphenyl)ethyl]-5'-[(4-ethoxy)benzamido]adenosin (32)



Herstellung Nach **AAV 3** aus entsprechend substituiertem Harz **21** und 0,05 mmol Templat **I**.

Ausbeute 65%

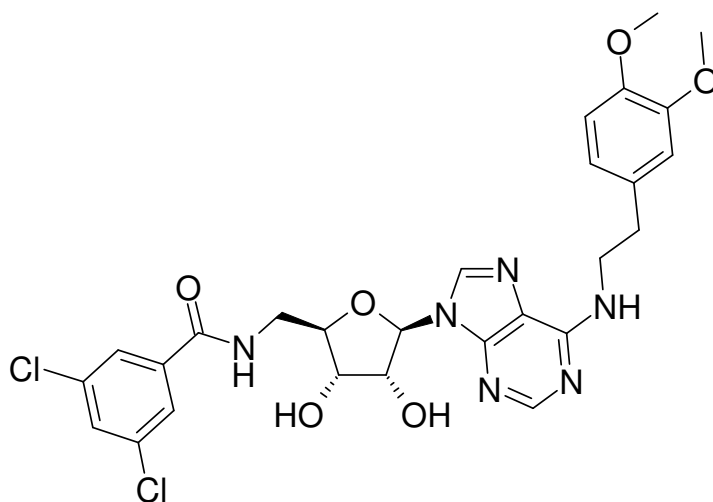
Reinheit HPLC nach MPLC = 98,6% (254 nm)

¹H-NMR (500 MHz, [D₆]-DMSO) = δ (ppm) 8,48 (t, 1H, Amido, *J* = 5,8 Hz), 8,33 (s, 1H, C8H), 8,11 (s, 1H, C2H), 7,82 (m, 2H, Ethoxyphenyl), 7,77 (bs, 1H, *N*⁶H), 6,97 (d, 2H, Ethoxyphenyl, *J* = 8,9 Hz), 6,85 (m, 2H, Dimethoxybenzyl), 6,75 (m, 1H, Dimethoxybenzyl), 5,87 (d, 1H, 1'H, *J* = 6,2 Hz), 5,39 (d, 1H, 3'OH, *J* = 6,2 Hz), 5,21 (d, 1H, 2'OH, *J* = 4,8 Hz), 4,75 (q, 1H, 2'H, *J* = 5,9 Hz), 4,18 (m, 1H, 3'H), 4,08 (m, 3H, 4'H überlappt CH₂-Ethoxy), 3,71 (m, 8H, Dimethoxy überlappt CH₂), 3,58 (m, 2H, 5'CH₂), 2,85 (t, 2H, CH₂, *J* = 7,4 Hz), 1,33 (t, 3H, Ethoxy, *J* = 6,9 Hz)

HR-ESI-MS [M + H]⁺ ber.: 579,2567

[M + H]⁺ gef.: 579,2600

5'-Desoxy-5'-[(3,5-dichlor)benzamido]-*N*⁶-[2-(3,4-dimethoxyphenyl)ethyl]-adenosin (33)



Herstellung Nach **AAV 3** aus entsprechend substituiertem Harz **21** und 0,05 mmol Templat **I**.

Ausbeute 70,8%

Reinheit HPLC nach MPLC = 94,2% (254 nm)

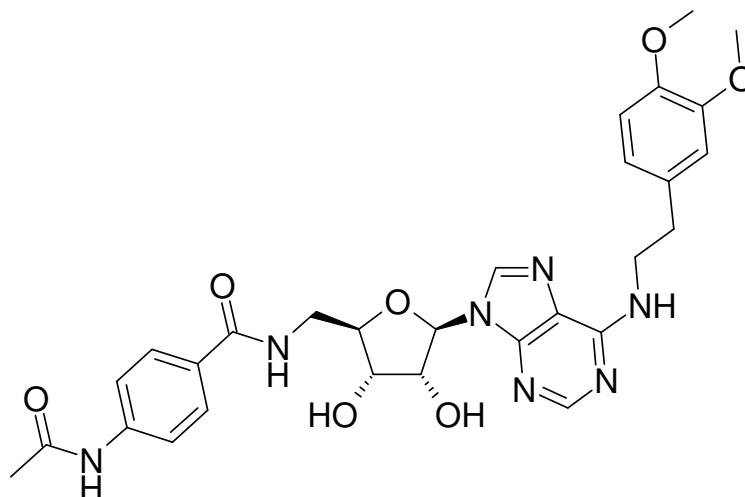
¹H-NMR (500 MHz, [D₆]-DMSO) = δ (ppm) 8,86 (t, 1H, Amido, *J* = 5,7 Hz), 8,33 (s, 1H, C8H), 8,16 (s, 1H, C2H), 7,86 (m, 2H, Phenyl), 7,79 (t, 1H, Phenyl, *J* = 1,8 Hz), 7,76 (bs, 1H, *N*⁶H), 6,85 (m, 2H, Dimethoxybenzyl), 6,75 (m, 1H, Dimethoxybenzyl), 5,88 (d, 1H, 1'H, *J* = 5,7 Hz), 5,43 (d, 1H, 3'OH, *J* = 6,2 Hz), 5,24 (d, 1H, 2'OH, *J* = 5,0 Hz), 4,75 (q, 1H, 2'H, *J* = 5,8 Hz), 4,21 (m, 1H, 3'H), 4,07 (m, 1H, 4'H), 3,71 (m, 8H, Dimethoxy überlappt CH₂), 3,65-3,56 (m, 2H, 5'CH₂), 2,85 (t, 2H, CH₂, *J* = 7,4 Hz)

HR-ESI-MS

[M + H]⁺ ber.: 603,1525

[M + H]⁺ gef.: 603,1565

5'-[(4-Acetylamino)benzamido]-5'-desoxy-*N*⁶-[2-(3,4-dimethoxyphenyl)-ethyl]adenosin (34)



Herstellung Nach **AAV 3** aus entsprechend substituiertem Harz **21** und 0,05 mmol Templat **I**.

Ausbeute 80%

Reinheit HPLC nach MPLC = 99,7% (254 nm)

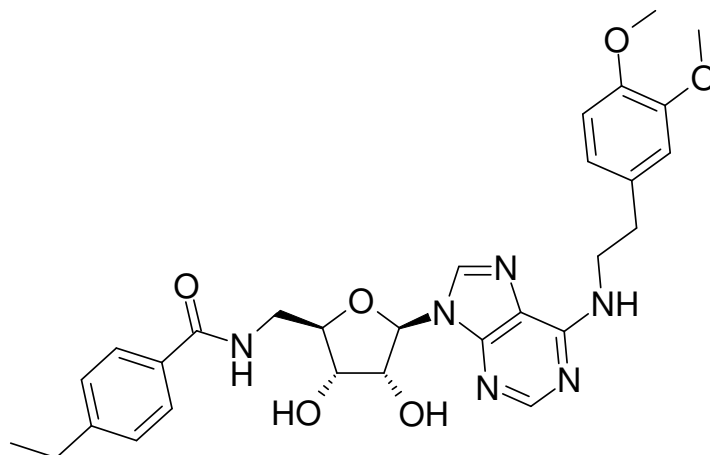
¹H-NMR (500 MHz, [D₆]-DMSO) = δ (ppm) 10,11 (s, 1H, Amido), 8,53 (t, 1H, Amido, *J* = 5,9 Hz), 8,33 (s, 1H, C8H), 8,17 (s, 1H, C2H), 7,81-7,77 (m, 3H, N6H überlappt Phenyl), 7,64 (d, 2H, Phenyl, *J* = 8,7 Hz), 6,85 (m, 2H, Dimethoxybenzyl), 6,75 (m, 1H, Dimethoxybenzyl), 5,87 (d, 1H, 1'H, *J* = 6,2 Hz), 5,39 (d, 1H, 3'OH, *J* = 6,2 Hz), 5,21 (d, 1H, 2'OH, *J* = 4,8 Hz), 4,74 (m, 1H, 2'H), 4,17 (q, 1H, 3'H, *J* = 4,8 Hz), 4,09 (m, 1H, 4'H), 3,71 (m, 8H, Dimethoxy überlappt CH₂), 3,59 (t, 2H, 5'CH₂, *J* = 5,7 Hz), 2,85 (m, 2H, CH₂), 2,06 (s, 3H, Methyl)

HR-ESI-MS

[M + H]⁺ ber.: 592,2519

[M + H]⁺ gef.: 592,2512

5'-Desoxy-*N*⁶-[2-(3,4-dimethoxyphenyl)ethyl]-5'-[(4-ethyl)benzamido]adenosin (35)



Herstellung Nach **AAV 3** aus entsprechend substituiertem Harz **21** und 0,05 mmol Templat **I**.

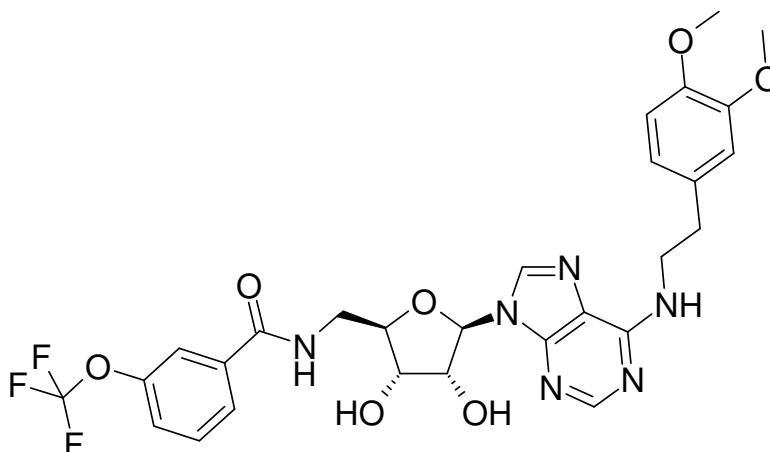
Ausbeute 100%

Reinheit HPLC nach MPLC = 93,6% (254 nm)

¹H-NMR (500 MHz, [D₆]-DMSO) = δ (ppm) 8,57 (m, 1H, Amido), 8,33 (s, 1H, C8H), 8,16 (bs, 1H, C2H), 7,77 (m, 3H, Phenyl überlappt *N*⁶H), 7,28 (m, 2H, Phenyl), 6,84 (m, 2H, Dimethoxybenzyl), 6,74 (m, 1H, Dimethoxybenzyl), 5,87 (d, 1H, 1'H, *J* = 6,2 Hz), 5,40 (d, 1H, 3'OH, *J* = 6,2 Hz), 5,21 (m, 1H, 2'OH), 4,74 (m, 1H, 2'H), 4,18 (m, 1H, 3'H), 4,08 (m, 1H, 4'H), 3,71 (m, 8H, Dimethoxy überlappt CH₂), 3,60 (m, 2H, 5'CH₂), 2,85 (m, 2H, CH₂), 2,64 (m, 2H, CH₂-Ethyl), 1,19 (m, 3H, Methyl)

HR-ESI-MS [M + Na]⁺ ber.: 585,2437 [M + Na]⁺ gef.: 585,2434

5'-Desoxy-*N*⁶-[2-(3,4-dimethoxyphenyl)ethyl]-5'-[(3-trifluormethoxy)benzamido]adenosin (36)



Herstellung Nach **AAV 3** aus entsprechend substituiertem Harz **21** und 0,05 mmol Templat **I**.

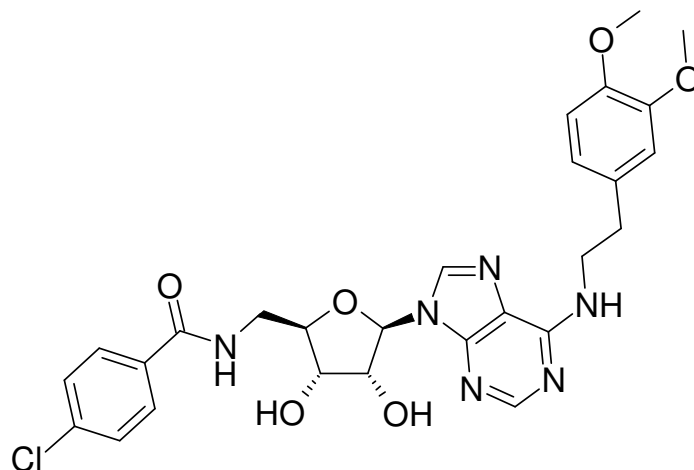
Ausbeute 84%

Reinheit HPLC nach MPLC = 97,2% (254 nm)

¹H-NMR (500 MHz, [D₆]-DMSO) = δ (ppm) 8,84 (m, 1H, Amido), 8,34 (s, 1H, C8H), 8,15 (s, 1H, C2H), 7,89 (m, 1H, Phenyl), 7,79 (bs, 2H, N⁶H überlappt Phenyl), 7,61 (m, 1H, Phenyl), 7,54 (d, 1H, Phenyl, *J* = 8,0 Hz), 6,84 (m, 2H, Dimethoxybenzyl), 6,75 (m, 1H, Dimethoxybenzyl), 5,88 (d, 1H, 1'H, *J* = 5,9 Hz), 5,42 (d, 1H, 3'OH, *J* = 6,2 Hz), 5,24 (d, 1H, 2'OH, *J* = 4,8 Hz), 4,75 (m, 1H, 2'H), 4,20 (m, 1H, 3'H), 4,08 (m, 1H, 4'H), 3,71 (m, 8H, Dimethoxy überlappt CH₂), 3,65-3,56 (m, 2H, 5'CH₂), 2,85 (m, 2H, CH₂)

HR-ESI-MS [M + H]⁺ ber.: 619,2128 [M + H]⁺ gef.: 619,2097

5'-[(4-Chlor)benzamido]-5'-desoxy-N⁶-[2-(3,4-dimethoxyphenyl)ethyl]adenosin (37)



Herstellung Nach **AAV 3** aus entsprechend substituiertem Harz **21** und 0,05 mmol Templat **I**.

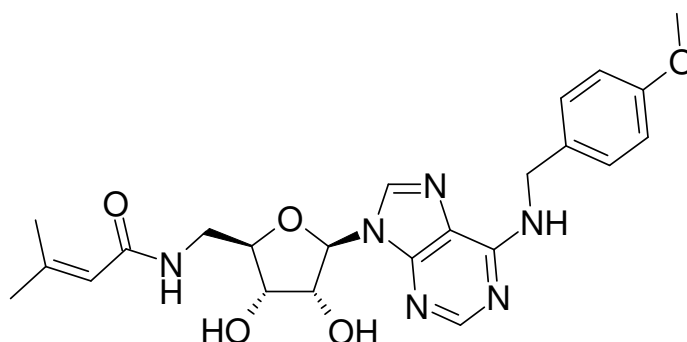
Ausbeute 95%

Reinheit HPLC nach MPLC = 96,3% (254 nm)

¹H-NMR (500 MHz, [D₆]-DMSO) = δ (ppm) 8,73 (m, 1H, Amido), 8,33 (s, 1H, C8H), 8,15 (bs, 1H, C2H), 7,86 (d, 2H, Phenyl, *J* = 8,5 Hz), 7,76 (bs, 1H, N⁶H), 7,53 (d, 2H, Phenyl, *J* = 8,5 Hz), 6,84 (m, 2H, Dimethoxybenzyl), 6,74 (m, 1H, Dimethoxybenzyl), 5,87 (d, 1H, 1'H, *J* = 5,9 Hz), 5,43 (bs, 1H, 3'OH), 5,26 (bs, 1H, 2'OH), 4,74 (m, 1H, 2'H), 4,19 (s, 1H, 3'H), 4,08 (m, 1H, 4'H), 3,71 (m, 8H, Dimethoxy überlappt CH₂), 3,60 (m, 2H, 5'CH₂), 2,85 (m, 2H, CH₂)

HR-ESI-MS [M + H]⁺ ber.: 569,1915 [M + H]⁺ gef.: 569,1911

5'-Desoxy-5'-[(3,3-dimethyl)acrylamido]-N⁶-(4-methoxybenzyl)adenosin (38)



Herstellung Nach **AAV 3** aus entsprechend substituiertem Harz **21** und 0,05 mmol Templat **II**.

Ausbeute 72%

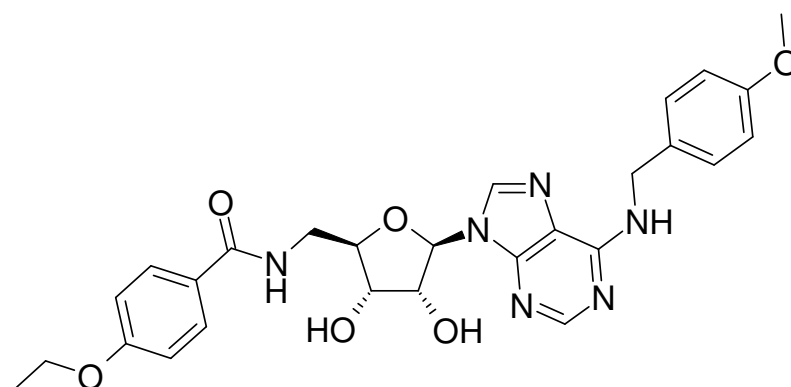
Reinheit HPLC nach MPLC = 97,3% (254 nm)

¹H-NMR (500 MHz, [D₆]-DMSO) = δ (ppm) 8,33 (s, 1H, C8H), 8,30 (bs, 1H, N⁶H), 8,23 (s, 1H, C2H), 8,06 (t, 1H, Amido, *J* = 5,7 Hz), 7,27 (d, 2H, Methoxybenzyl, *J* = 8,7 Hz), 6,85 (d, 2H, Methoxybenzyl, *J* = 8,9 Hz), 5,85 (d, 1H, 1'H, *J* = 6,4 Hz), 5,70 (bs, 1H, Acryl-CH), 5,38 (d, 1H, 3'OH, *J* = 6,2 Hz), 5,19 (d, 1H, 2'OH, *J* = 4,8 Hz), 4,68 (m, 3H, 2'H überlappt CH₂), 4,05 (m, 1H, 3'H), 3,98 (m, 1H, 4'H), 3,71 (s, 3H, Methoxy), 3,48-3,36 (m, 2H, 5'CH₂), 2,07 (s, 3H, Methyl), 1,78 (s, 3H, Methyl)

HR-ESI-MS [M + H]⁺ ber.: 469,2199

[M + H]⁺ gef.: 469,2211

5'-Desoxy-5'-[(4-ethoxy)benzamido]-N⁶-(4-methoxybenzyl)adenosin (39)



Herstellung Nach **AAV 3** aus entsprechend substituiertem Harz **21** und 0,05 mmol Templat **II**.

Ausbeute 73%

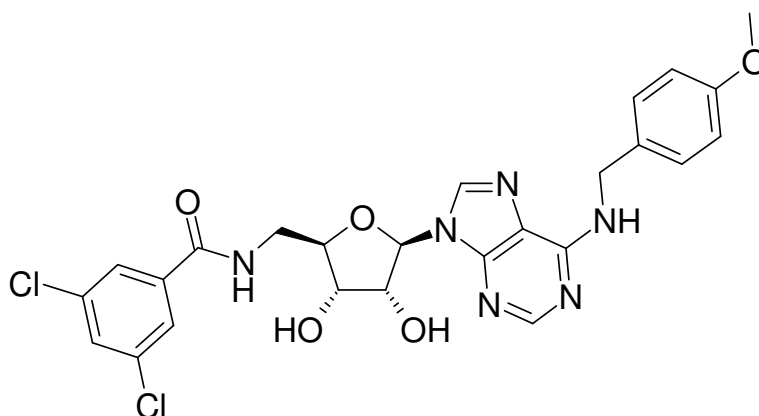
Reinheit HPLC nach MPLC = 98,7% (254 nm)

¹H-NMR (500 MHz, [D₆]-DMSO) = δ (ppm) 8,53 (t, 1H, Amido, *J* = 5,8 Hz), 8,37 (bs, 2H, C8H überlappt N⁶H), 8,16 (s, 1H, C2H), 7,82 (d, 2H, 4-

Ethoxyphenyl, $J = 8,5$ Hz), 7,27 (d, 2H, Methoxybenzyl, $J = 8,3$ Hz), 6,97 (d, 2H, 4-Ethoxyphenyl, $J = 8,5$ Hz), 6,85 (d, 2H, Methoxybenzyl, $J = 8,3$ Hz), 5,86 (d, 1H, 1'H, $J = 6,2$ Hz), 5,46 (d, 1H, 3'OH, $J = 6,2$ Hz), 5,27 (d, 1H, 2'OH, $J = 4,6$ Hz), 4,77 (m, 1H, 2'H), 4,62 (bs, 2H, CH₂), 4,16 (m, 1H, 3'H), 4,08 (m, 3H, 4'H überlappt CH₂-Ethoxy), 3,71 (s, 3H, Methoxy), 3,57 (m, 2H, 5'CH₂), 1,33 (t, 3H, Ethoxy, $J = 6,9$ Hz)

HR-ESI-MS [M + H]⁺ ber.: 535,2305 [M + H]⁺ gef.: 535,2334

5'-Desoxy-5'-[(3,5-dichlor)benzamido]-N⁶-(4-methoxybenzyl)adenosin (40)



Herstellung Nach **AAV 3** aus entsprechend substituiertem Harz **21** und 0,05 mmol Templat **II**.

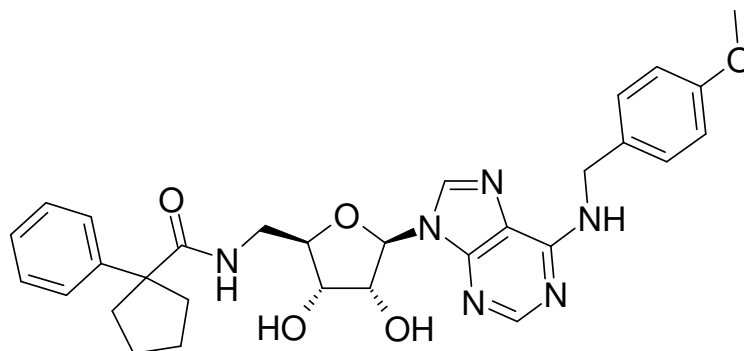
Ausbeute 72%

Reinheit HPLC nach MPLC = 99,2% (254 nm)

¹H-NMR (500 MHz, [D₆]-DMSO) = δ (ppm) 8,86 (m, 1H, Amido), 8,35 (s, 1H, C8H), 8,26 (bs, 1H, N⁶H), 8,13 (s, 1H, C2H), 7,85 (m, 2H, Phenyl), 7,79 (t, 1H, Phenyl, $J = 1,8$ Hz), 7,27 (d, 2H, Methoxybenzyl, $J = 8,5$ Hz), 6,85 (d, 2H, Methoxybenzyl, $J = 8,7$ Hz), 5,87 (d, 1H, 1'H, $J = 5,9$ Hz), 5,43 (d, 1H, 3'OH, $J = 5,9$ Hz), 5,24 (d, 1H, 2'OH, $J = 4,7$ Hz), 4,75 (m, 1H, 2'H), 4,63 (bs, 2H, CH₂), 4,20 (m, 1H, 3'H), 4,07 (m, 1H, 4'H), 3,71 (s, 3H, Methoxy), 3,66-3,54 (m, 2H, 5'CH₂)

HR-ESI-MS [M + H]⁺ ber.: 559,1263 [M + H]⁺ gef.: 559,1296

5'-Desoxy-*N*⁶-(4-methoxybenzyl)-5'-[(1-phenylcyclopentan-1-carboxamido]-adenosin (41)



Herstellung Nach **AAV 3** aus entsprechend substituiertem Harz **21** und 0,05 mmol Templat **II**.

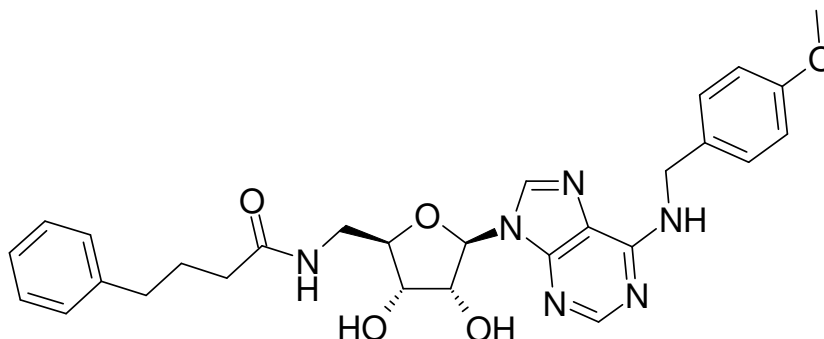
Ausbeute 82%

Reinheit HPLC nach MPLC = 97,4% (254 nm)

¹H-NMR (500 MHz, [D₆]-DMSO) = δ (ppm) 8,27-8,24 (m, 2H, C8H überlappt *N*⁶H), 8,14 (s, 1H, C2H), 7,52 (m, 1H, Amido), 7,31-7,24 (m, 6H, Phenyl überlappt Methoxybenzyl), 7,16 (m, 1H, Phenyl), 6,85 (d, 2H, Methoxybenzyl, *J* = 8,7 Hz), 5,80 (d, 1H, 1'H, *J* = 6,4 Hz), 5,34 (d, 1H, 3'OH, *J* = 6,2 Hz), 5,10 (d, 1H, 2'OH, *J* = 4,6 Hz), 4,61 (m, 3H, 2'H überlappt CH₂), 3,99 (m, 1H, 3'H), 3,91 (m, 1H, 4'H), 3,71 (s, 3H, Methoxy), 3,38-3,32 (m, 2H, 5'CH₂), 2,49 (m, CH₂-Cyclopentan überlappt DMSO), 1,78 (m, 2H, Cyclopentan), 1,59 (m, 4H, Cyclopentan)

HR-ESI-MS [M + H]⁺ ber.: 559,2668 [M + H]⁺ gef.: 559,2656

5'-Desoxy-*N*⁶-(4-methoxybenzyl)-5'-[(4-phenyl)butanamido]adenosin (42)



Herstellung Nach **AAV 3** aus entsprechend substituiertem Harz **21** und 0,05 mmol Templat **II**.

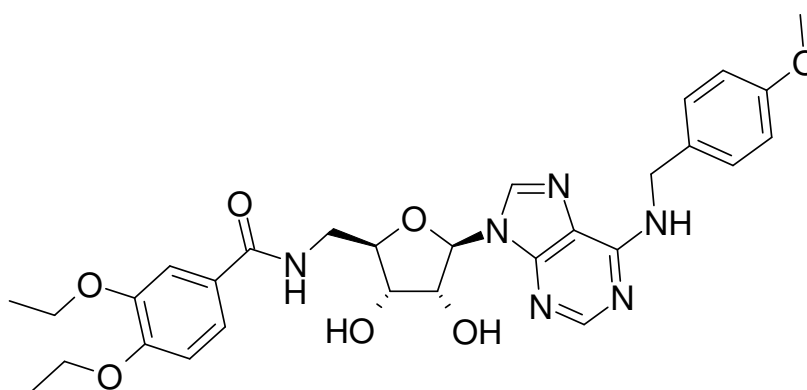
Ausbeute 72%

Reinheit HPLC nach MPLC = 99,7% (254 nm)

¹H-NMR (500 MHz, [D₆]-DMSO) = δ (ppm) 8,33(s, 1H, C8H), 8,30 (bs, 1H, N⁶H), 8,18 (s, 1H, C2H), 8,14 (t, 1H, Amido, *J* = 5,7 Hz), 7,28-7,22 (m, 4H, Phenyl überlappt Methoxybenzyl), 7,15 (m, 3H, Phenyl), 6,85 (d, 2H, Methoxybenzyl, *J* = 8,7 Hz), 5,85 (d, 1H, 1'H, *J* = 6,2 Hz), 5,39 (d, 1H, 3'OH, *J* = 6,2 Hz), 5,19 (d, 1H, 2'OH, *J* = 4,8 Hz), 4,69-4,63 (m, 3H, 2'H überlappt CH₂), 4,04 (m, 1H, 3'H), 3,97 (m, 1H, 4'H), 3,71 (s, 3H, Methoxy), 3,47-3,33 (m, 2H, 5'CH₂), 2,54 (t, 2H, CH₂, *J* = 7,7 Hz), 2,14 (t, 2H, CH₂, *J* = 7,3 Hz), 1,80 (m, 2H, CH₂)

HR-ESI-MS [M + H]⁺ ber.: 533,2512 [M + H]⁺ gef.: 533,2511

5'-Desoxy-5'-[(3,4-diethoxy)benzamido]-N⁶-(4-methoxybenzyl)adenosin (43)



Herstellung Nach **AAV 3** aus entsprechend substituiertem Harz **21** und 0,05 mmol Templat **II**.

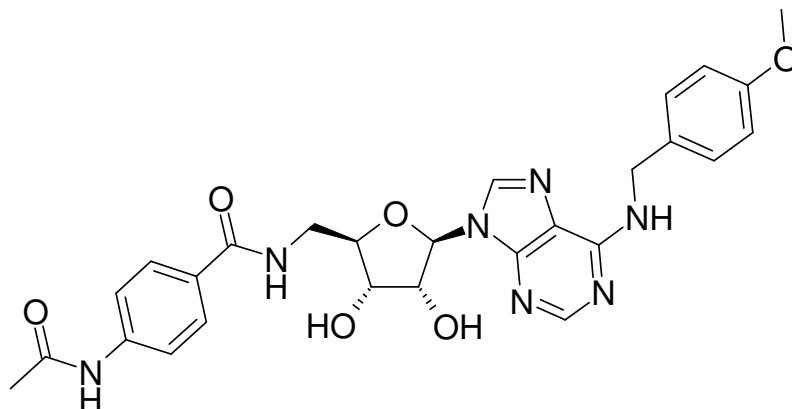
Ausbeute 84%

Reinheit HPLC nach MPLC = 98,5% (254 nm)

¹H-NMR (500 MHz, [D₆]-DMSO) = δ (ppm) 8,48(m, 1H, Amido), 8,34 (s, 1H, C8H), 8,26 (bs, 1H, N⁶H), 8,16 (s, 1H, C2H), 7,44 (m, 2H, Benzen), 7,27 (d, 2H, Methoxybenzyl, *J* = 8,5 Hz), 6,99 (m, 1H, Benzen), 6,85 (d, 2H, Methoxybenzyl, *J* = 8,7 Hz), 5,87 (d, 1H, 1'H, *J* = 5,9 Hz), 5,41 (d, 1H, 3'OH, *J* = 5,9 Hz), 5,21 (d, 1H, 2'OH, *J* = 4,6 Hz), 4,75 (m, 1H, 2'H), 4,62(bs, 2H, CH₂), 4,18 (m, 1H, 3'H), 4,06 (m, 5H, 4'H überlappt CH₂-Ethyl), 3,70 (s, 3H, Methoxy), 3,58 (m, 2H, 5'CH₂), 1,32 (m, 6H, Methyl)

HR-ESI-MS [M + H]⁺ ber.: 579,2567 [M + H]⁺ gef.: 579,2557

5'-[(4-Acetylamino)benzamido]-5'-desoxy-*N*⁶-(4-methoxybenzyl)adenosin (44)



Herstellung Nach **AAV 3** aus entsprechend substituiertem Harz **21** und 0,05 mmol Templat **II**.

Ausbeute 96%

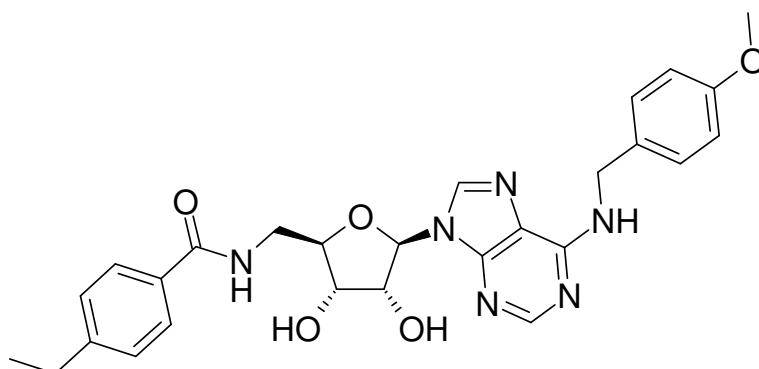
Reinheit HPLC nach MPLC = 99,8% (254 nm)

¹H-NMR (500 MHz, [D₆]-DMSO) = δ (ppm) 10,11 (s, 1H, Amido), 8,53 (m, 1H, Amido), 8,35 (s, 1H, C8H), 8,27 (bs, 1H, *N*⁶H), 8,15 (s, 1H, C2H), 7,80 (d, 2H, Phenyl, *J* = 8,5 Hz), 7,64 (d, 2H, Phenyl, *J* = 8,7 Hz), 7,27 (d, 2H, Methoxybenzyl, *J* = 8,5 Hz), 6,85 (d, 2H, Methoxybenzyl, *J* = 8,5 Hz), 5,87 (d, 1H, 1'H, *J* = 6,2 Hz), 5,41 (d, 1H, 3'OH, *J* = 5,5 Hz), 5,23 (m, 1H, 2'OH), 4,75 (m, 1H, 2'H), 4,63 (bs, 2H, CH₂), 4,17 (m, 1H, 3'H), 4,08 (m, 1H, 4'H), 3,71 (s, 3H, Methoxy), 3,58 (m, 2H, 5'CH₂), 2,06 (s, 3H, Methyl)

HR-ESI-MS [M + H]⁺ ber.: 548,2257

[M + H]⁺ gef.: 548,2243

5'-Desoxy-5'-[(4-ethyl)benzamido]-*N*⁶-(4-methoxybenzyl)adenosin (45)



Herstellung Nach **AAV 3** aus entsprechend substituiertem Harz **21** und 0,05 mmol Templat **II**.

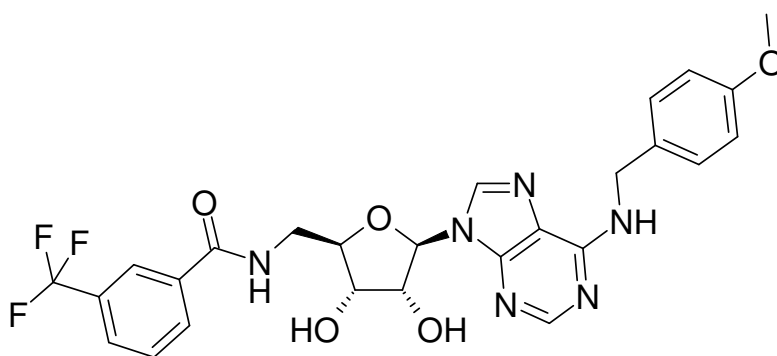
Ausbeute 74%

Reinheit HPLC nach MPLC = 94,0% (254 nm)

¹H-NMR (500 MHz, [D₆]-DMSO) = δ (ppm) 8,56 (m, 1H, Amido), 8,34 (s, 1H, C8H), 8,27 (bs, 1H, N⁶H), 8,14 (s, 1H, C2H), 7,77 (m, 2H, Phenyl), 7,28 (m, 4H, Phenyl überlappt Methoxybenzyl), 6,85 (d, 2H, Methoxybenzyl, *J* = 7,1 Hz), 5,87 (d, 1H, 1'H, *J* = 6,2 Hz), 5,40 (d, 1H, 3'OH, *J* = 6,2 Hz), 5,21 (d, 1H, 2'OH, *J* = 4,8 Hz), 4,76 (m, 1H, 2'H), 4,63 (bs, 2H, CH₂), 4,18 (m, 1H, 3'H), 4,08 (m, 1H, 4'H), 3,71 (s, 3H, Methoxy), 3,59 (t, 2H, 5'CH₂, *J* = 5,7 Hz), 2,64 (m, 2H, CH₂-Ethyl), 1,19 (m, 3H, Methyl)

HR-ESI-MS [M + H]⁺ ber.: 519,2355 [M + H]⁺ gef.: 519,2401

5'-Desoxy-N⁶-(4-methoxybenzyl)-5'-[(3-trifluormethyl)benzamido]adenosin (46)



Herstellung Nach **AAV 3** aus entsprechend substituiertem Harz **21** und 0,05 mmol Templat **II**.

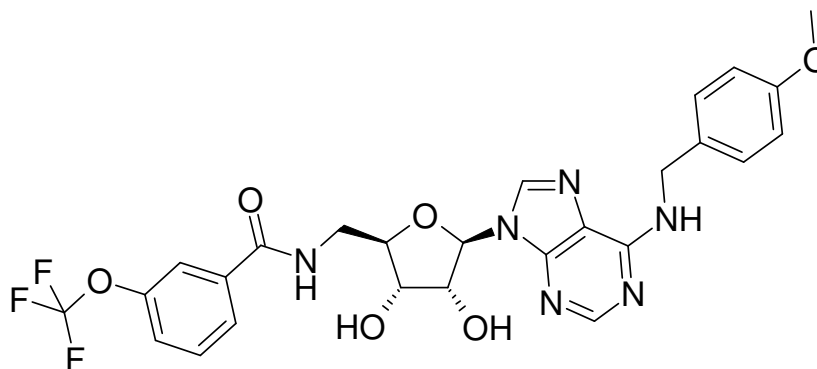
Ausbeute 85%

Reinheit HPLC nach MPLC = 98,8% (254 nm)

¹H-NMR (500 MHz, [D₆]-DMSO) = δ (ppm) 8,91 (m, 1H, Amido), 8,36 (s, 1H, C8H), 8,26 (bs, 1H, N⁶H), 8,18-8,13 (m, 3H, Phenyl überlappt C2H), 7,90 (d, 1H, Phenyl, *J* = 7,8 Hz), 7,70 (t, 1H, Phenyl, *J* = 7,6 Hz), 7,27 (d, 2H, Methoxybenzyl, *J* = 7,3 Hz), 6,84 (m, 2H, Methoxybenzyl), 5,89 (d, 1H, 1'H, *J* = 5,9 Hz), 5,43 (d, 1H, 3'OH, *J* = 6,2 Hz), 5,24 (d, 1H, 2'OH, *J* = 5,0 Hz), 4,76 (m, 1H, 2'H), 4,62 (bs, 2H, CH₂), 4,22 (m, 1H, 3'H), 4,09 (m, 1H, 4'H), 3,71 (s, 3H, Methoxy), 3,66-3,57 (m, 2H, 5'CH₂)

HR-ESI-MS [M + H]⁺ ber.: 559,1916 [M + H]⁺ gef.: 559,1954

5'-Desoxy-*N*⁶-(4-methoxybenzyl)-5'-[(3-trifluormethoxy)benzamido]-adenosin (47)



Herstellung Nach **AAV 3** aus entsprechend substituiertem Harz **21** und 0,05 mmol Templat **II**.

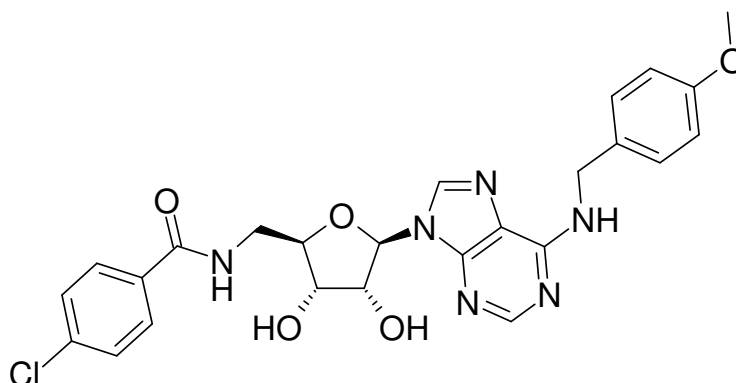
Ausbeute 83%

Reinheit HPLC nach MPLC = 99,6% (254 nm)

¹H-NMR (500 MHz, [D₆]-DMSO) = δ (ppm) 8,82 (t, 1H, Amido, *J* = 5,7 Hz), 8,35 (s, 1H, C8H), 8,26 (bs, 1H, N⁶H), 8,12 (s, 1H, C2H), 7,88 (m, 1H, Phenyl), 7,79 (s, 1H, Phenyl), 7,61 (m, 1H, Phenyl), 7,54 (m, 1H, Phenyl), 7,27 (d, 2H, Methoxybenzyl, *J* = 6,9 Hz), 6,85 (m, 2H, Methoxybenzyl), 5,89 (d, 1H, 1'H, *J* = 5,9 Hz), 5,42 (d, 1H, 3'OH, *J* = 5,9 Hz), 5,24 (d, 1H, 2'OH, *J* = 5,0 Hz), 4,77 (m, 1H, 2'H), 4,62 (bs, 2H, CH₂), 4,20 (m, 1H, 3'H), 4,08 (m, 1H, 4'H), 3,71 (s, 3H, Methoxy), 3,68-3,55 (m, 2H, 5'CH₂)

HR-ESI-MS [M + H]⁺ ber.: 575,1865 [M + H]⁺ gef.: 575,1888

5'-[(4-Chlor)benzamido]-5'-desoxy-*N*⁶-(4-methoxybenzyl)adenosin (48)



Herstellung Nach **AAV 3** aus entsprechend substituiertem Harz **21** und 0,05 mmol Templat **II**.

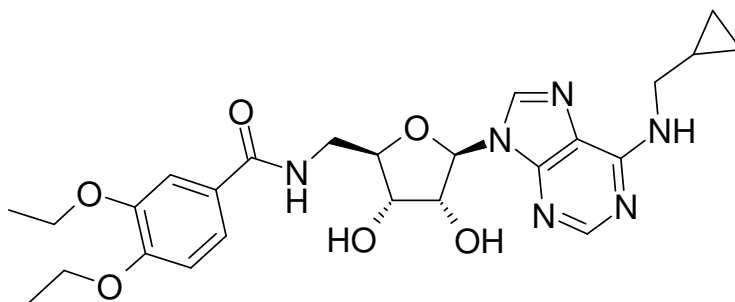
Ausbeute 92%

Reinheit HPLC nach MPLC = 99,6% (254 nm)

¹H-NMR (500 MHz, [D₆]-DMSO) = δ (ppm) 8,71 (m, 1H, Amido), 8,34 (s, 1H, C8H), 8,27 (bs, 1H, N⁶H), 8,13 (s, 1H, C2H), 7,85 (d, 2H, Phenyl, *J* = 8,5 Hz), 7,53 (d, 2H, Phenyl, *J* = 8,7 Hz), 7,27 (d, 2H, Methoxybenzyl, *J* = 8,5 Hz), 6,85 (d, 2H, Methoxybenzyl, *J* = 8,7 Hz), 5,87 (d, 1H, 1'H, *J* = 5,9 Hz), 5,42 (d, 1H, 3'OH, *J* = 6,2 Hz), 5,23 (d, 1H, 2'OH, *J* = 5,0 Hz), 4,77 (m, 1H, 2'H), 4,63 (bs, 2H, CH₂), 4,19 (m, 1H, 3'H), 4,08 (m, 1H, 4'H), 3,71 (s, 3H, Methoxy), 3,64-3,56 (m, 2H, 5'CH₂)

HR-ESI-MS [M + H]⁺ ber.: 525,1653 [M + H]⁺ gef.: 525,1686

N⁶-(Cyclopropylmethyl)-5'-desoxy-5'-[(3,4-diethoxy)benzamido]adenosin (49)



Herstellung Nach **AAV 3** aus entsprechend substituiertem Harz **21** und 0,05 mmol Templat **III**.

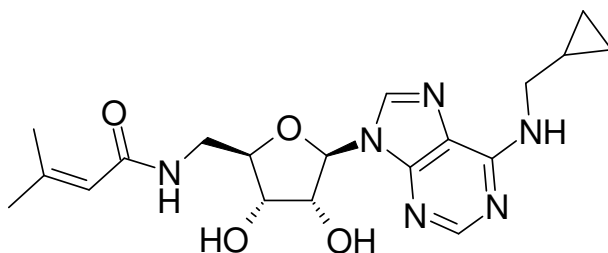
Ausbeute 86%

Reinheit HPLC nach MPLC = 99,6% (254 nm)

¹H-NMR (500 MHz, [D₆]-DMSO) = δ (ppm) 8,49 (m, 1H, Amido), 8,33 (s, 1H, C8H), 8,14 (s, 1H, C2H), 7,82 (bs, 1H, N⁶H), 7,43 (m, 2H, Benzen), 7,00 (m, 1H, Benzen), 5,87 (d, 1H, 1'H, *J* = 5,9 Hz), 5,40 (d, 1H, 3'OH, *J* = 5,9 Hz), 5,21 (d, 1H, 2'OH, *J* = 4,6 Hz), 4,74 (m, 1H, 2'H), 4,18 (m, 1H, 3'H), 4,05 (m, 5H, 4'H überlappt CH₂), 3,63-3,53 (m, 2H, 5'CH₂), 3,36 (m, 2H, CH₂ überlappt mit H₂O), 1,35-1,31 (m, 6H, CH₃), 1,14 (m, 1H, CH- Cyclopropan), 0,41 (m, 2H, CH₂-Cyclopropan), 0,27 (m, 2H, CH₂-Cyclopropan)

HR-ESI-MS [M + H]⁺ ber.: 513,2461 [M + H]⁺ gef.: 513,2466

N⁶-(Cyclopropylmethyl)-5'-desoxy-5'-[(3,3-dimethyl)acrylamido]adenosin (50)



Herstellung Nach **AAV 3** aus entsprechend substituiertem Harz **21** und 0,05 mmol Templat **III**.

Ausbeute 89%

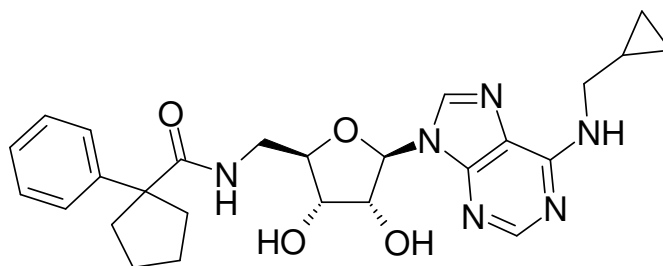
Reinheit HPLC nach MPLC = 96,9% (254 nm)

¹H-NMR (500 MHz, [D₆]-DMSO) = δ (ppm) 8,32 (s, 1H, C8H), 8,22 (s, 1H, C2H), 8,09 (t, 1H, Amido, *J* = 5,6 Hz), 7,87 (bs, 1H, N⁶H), 5,85 (d, 1H, 1'H, *J* = 6,4 Hz), 5,71 (bs, 1H, Acryl-CH), 5,38 (d, 1H, 3'OH, *J* = 6,2 Hz), 5,19 (d, 1H, 2'OH, *J* = 4,6 Hz), 4,67 (m, 1H, 2'H), 4,05 (m, 1H, 3'H), 3,98 (m, 1H, 4'H), 3,40-3,36 (m, 2H, 5'CH₂), 3,36-3,25 (m, 2H, CH₂ überlappt H₂O), 2,08 (s, 3H, Methyl), 1,79 (s, 3H, Methyl), 1,15 (m, 1H, CH-Cyclopropan), 0,41 (m, 2H, CH₂-Cyclopropan), 0,27 (m, 2H, CH₂-Cyclopropan)

HR-ESI-MS [M + H]⁺ ber.: 403,2093

[M + H]⁺ gef.: 403,2112

N⁶-(Cyclopropylmethyl)-5'-desoxy-5'-[(1-phenylcyclopentan-1-carboxamido]-adenosin (51)



Herstellung Nach **AAV 3** aus entsprechend substituiertem Harz **21** und 0,05 mmol Templat **III**.

Ausbeute 92%

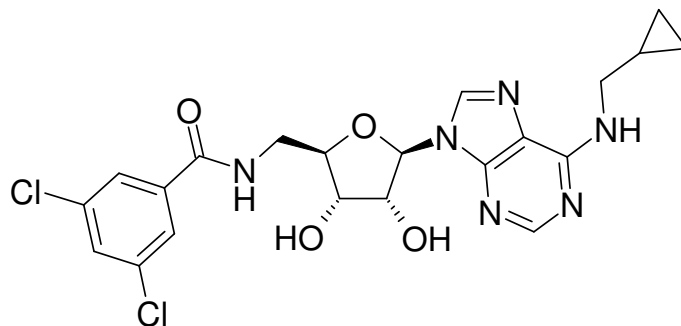
Reinheit HPLC nach MPLC = 97,4% (254 nm)

¹H-NMR (500 MHz, [D₆]-DMSO) = δ (ppm) 8;22 (s, 1H, C8H), 8;13 (s, 2H, C2H), 7;82 (bs, 1H, N⁶H), 7;53 (t, 1H, Amido, *J* = 5;8 Hz), 7;32-7;25 (m, 4H, Phenyl), 7;17 (m, 1H, Phenyl), 5;80 (d, 1H, 1'H, *J* = 6;4 Hz), 5;34 (d, 1H, 3'OH, *J* = 6;2 Hz), 5;10 (d, 1H, 2'OH, *J* = 4;8 Hz), 4;60 (q, 1H, 2'H, *J* = 5;9 Hz), 3;99 (m, 1H, 3'H), 3;92 (m, 1H, 4'H), 3;38-3;33 (m, 2H, 5'CH₂), 3;31-3;26 (m, 2H, CH₂ überlappt mit H₂O), 2;49 (m, CH₂-Cyclopentan überlappt DMSO), 1;80 (m, 2H, Cyclopentan), 1;59 (m, 4H, Cyclopentan), 1;14 (m, 1H, CH-Cyclopropan), 0;41 (m, 2H, CH₂-Cyclopropan), 0;27 (m, 2H, CH₂-Cyclopropan).

HR-ESI-MS [M + H]⁺ ber.: 493,2563

[M + H]⁺ gef.: 493,2584

***N*⁶-(Cyclopropylmethyl)-5'-desoxy-5'-[(3,5-dichlor)benzamido]adenosin (52)**



Herstellung Nach **AAV 3** aus entsprechend substituiertem Harz **21** und 0,05 mmol Templat **III**.

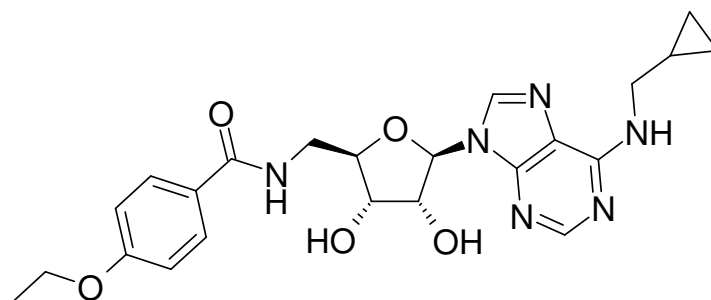
Ausbeute 69%

Reinheit HPLC nach MPLC = 95,9% (254 nm)

NMR (500 MHz, [D₆]-DMSO) = δ (ppm) 8,87 (t, 1H, Amido, J = 5,7Hz), 8,33 (s, 1H, C8H), 8,11 (s, 1H, C2H), 7,85 (d, 2H, Phenyl, J = 1,8 Hz), 7,83 (bs, 1 H, N⁶H), 7,79 (t, 1H, Phenyl, J = 1,8 Hz), 5,87 (d, 1H, 1'H, J = 5,9 Hz), 5,43 (d, 1H, 3'OH, J = 6,2 Hz), 5,23 (d, 1H, 2'OH, J = 4,8 Hz), 4,75 (m, 1H, 2'H), 4,20 (q, 1H, 3'H, J = 4,3 Hz), 4,07 (m, 1H, 4'H), 3,66-3,55 (m, 2H, 5'CH₂), 3,36 (m, 1H, CH₂ überlappt mit H₂O), 1,18-1,10 (m, 1H, CH- Cyclopropan), 0,41 (m, 2H, CH₂-Cyclopropan), 0,26 (m, 2H, CH₂-Cyclopropan)

HR-ESI-MS [M + H]⁺ ber.: 493;1157 [M + H]⁺ gef.: 493;1136

***N*⁶-(Cyclopropylmethyl)-5'-desoxy-5'-[(4-ethoxy)benzamido]adenosin (53)**



Herstellung Nach **AAV 3** aus entsprechend substituiertem Harz **21** und 0,05 mmol Templat **III**.

Ausbeute 70%

Reinheit HPLC nach MPLC = 98,2% (254 nm)

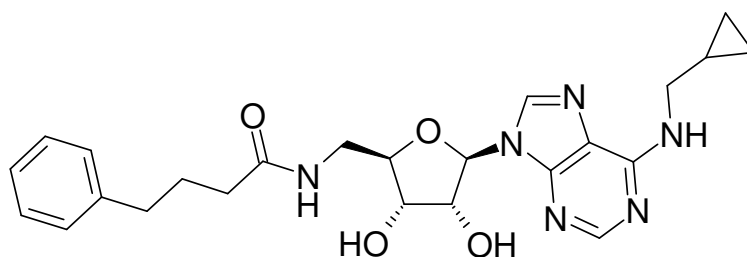
¹H-NMR (500 MHz, [D₆]-DMSO) = δ (ppm) 8,48 (t, 1H, Amido, J = 5,8 Hz), 8,33 (s, 1H, C8H), 8,14 (s, 1H, C2H), 7,82 (m, 3 H, N⁶H überlappt Ethoxyphenyl), 6,96 (d, 2H, Ethoxyphenyl, J = 8,9 Hz), 5,87 (d, 1H, 1'H,

$J = 6,2$ Hz), 5,39 (d, 1H, 3'OH, $J = 6,2$ Hz), 5,21 (d, 1H, 2'OH, $J = 4,8$ Hz), 4,75 (q, 1H, 2'H, $J = 5,7$ Hz), 4,17 (m, 1H, 3'H), 4,07 (m, 3H, 4'H überlappt CH₂-Ethoxy), 3,58 (m, 2H, 5'CH₂), 3,37 (m, 2H, CH₂ überlappt mit H₂O), 1,33 (t, 3H, Ethoxy, $J = 6,9$ Hz), 1,14 (m, 1H, CH-Cyclopropan), 0,42 (m, 2H, CH₂-Cyclopropan), 0,26 (m, 2H, CH₂-Cyclopropan)

HR-ESI-MS [M + H]⁺ ber.: 469,2199

[M + H]⁺ gef.: 469,2195

***N*⁶-(Cyclopropylmethyl)-5'-desoxy-5'-[(4-phenyl)butanamido]adenosin (54)**



Herstellung Nach **AAV 3** aus entsprechend substituiertem Harz **21** und 0,05 mmol Templat **III**.

Ausbeute 60%

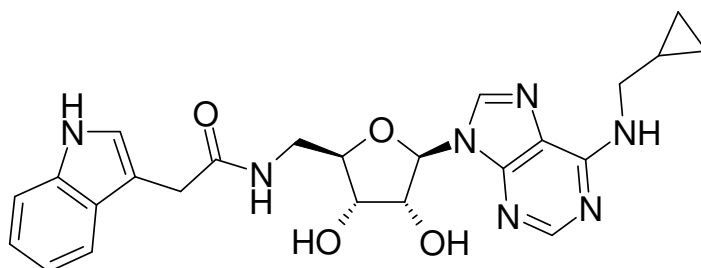
Reinheit HPLC nach MPLC = 97,9% (254 nm)

¹H-NMR (500 MHz, [D₆]-DMSO) = δ (ppm) 8,32 (s, 1H, C8H), 8,16 (m, 2H, C2H überlappt Amido), 7,86 (bs, 1H, N⁶H), 7,25 (m, 2H, Phenyl), 7,15 (m, 3H, Phenyl), 5,85 (d, 1H, 1'H, $J = 6,2$ Hz), 5,40 (m, 1H, 3'OH), 5,21 (bs, 1H, 2'OH), 4,68 (m, 1H, 2'H), 4,05 (m, 1H, 3'H), 3,97 (m, 1H, 4'H), 3,44 (m, 2H, 5'CH₂), 3,38-3,34 (m, 2H, CH₂ überlappt H₂O), 2,55 (t, 2H, CH₂, $J = 7,6$ Hz), 2,15 (t, 2H, CH₂, $J = 7,3$ Hz), 1,80 (m, 2H, CH₂), 1,15 (m, 1H, CH- Cyclopropan), 0,42 (m, 2H, CH₂-Cyclopropan), 0,28 (m, 2H, CH₂-Cyclopropan)

HR-ESI-MS [M + H]⁺ ber.: 467,2406

[M + H]⁺ gef.: 467,2438

***N*⁶-(Cyclopropylmethyl)-5'-desoxy-5'-[(3-indolyl)acetamido]adenosin (55)**



Herstellung Nach **AAV 3** aus entsprechend substituiertem Harz **21** und 0,05 mmol Templat **III**.

Ausbeute 89%

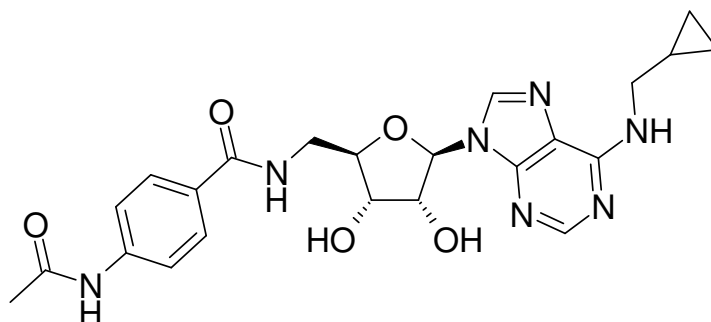
Reinheit HPLC nach MPLC = 96,2% (254 nm)

¹H-NMR (500 MHz, [D₆]-DMSO) = δ (ppm) 10,81 (s, 1H, Indol-NH), 8,32 (m, 1H, C8H), 8,20 (m, 2H, C2H überlappt Amido), 7,85 (bs, 1H, N⁶H), 7,50 (m, 1H, Indol), 7,31 (m, 1H, Indol), 7,15 (m, 1H, Indol), 7,05 (m, 1H, Indol), 6,94 (m, 1H, Indol), 5,86 (d, 1H, 1'H, *J* = 5,9 Hz), 5,38 (bs, 1H, 3'OH), 5,20 (bs, 1H, 2'OH), 4,66 (m, 1H, 2'H), 4,07 (m, 1H, 3'H), 3,97 (m, 1H, 4'H), 3,55 (s, 2H, CH₂), 3,43 (m, 2H, 5'CH₂), 3,38-3,32 (m, 2H, CH₂ überlappt H₂O), 1,14 (m, 1H, CH- Cyclopropan), 0,41 (m, 2H, CH₂-Cyclopropan), 0,27 (m, 2H, CH₂-Cyclopropan)

HR-ESI-MS [M + H]⁺ ber.: 478,2202

[M + H]⁺ gef.: 478,2232

5'-[(4-Acetylamino)benzamido]-N⁶-(cyclopropylmethyl)-5'-desoxyadenosin (56)



Herstellung Nach **AAV 3** aus entsprechend substituiertem Harz **21** und 0,05 mmol Templat **III**.

Ausbeute 84%

Reinheit HPLC nach MPLC = 99,3% (254 nm)

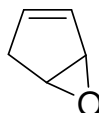
¹H-NMR (500 MHz, [D₆]-DMSO) = δ (ppm) 10,11 (s, 1H, Amido), 8,53 (t, 1H, Amido, *J* = 7,8 Hz), 8,33 (s, 1H, C8H), 8,13 (s, 1H, C2H), 7,84-7,79 (m, 3H, N⁶H überlappt Phenyl), 7,64 (d, 2H, Phenyl, *J* = 8,7 Hz), 5,86 (d, 1H, 1'H, *J* = 6,2 Hz), 5,39 (m, 1H, 3'OH), 5,21 (m, 1H, 2'OH), 4,74 (m, 1H, 2'H), 4,17 (m, 1H, 3'H), 4,09 (m, 5H, 4'H), 3,59 (m, 2H, 5'CH₂), 3,36-3,26 (m, 2H, CH₂ überlappt H₂O), 2,06 (s, 3H, Methyl), 1,14 (m, 1H, CH- Cyclopropan), 0,41 (m, 2H, CH₂-Cyclopropan), 0,27 (m, 2H, CH₂-Cyclopropan)

HR-ESI-MS [M + H]⁺ ber.: 482,2151

[M + H]⁺ gef.: 482,2172

9.4 Substanzen zu Kapitel 4

3,4-Epoxycyclopenten (66)



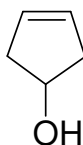
Herstellung Zu einem Gemisch von 40 g (0,60 mol) Cyclopentadien in 666 ml Dichlormethan und 258 g Natriumcarbonat werden unter Eiskühlung 112 g 40% Peressigsäure in Natriumacetat hinzuge tropft. Der Ansatz wird bei Raumtemperatur gerührt. Der Fortgang der Reaktion wird mittels Iod/Iodid-Stärke-Papier überwacht. Ein negativer Test (keine Lilafärbung des Papiers) zeigt eine quantitative Umsetzung an. Nach 19 Stunden wird der Ansatz abgesaugt und mit Dichlormethan gewaschen. Das Lösungsmittel wird durch Destillation (50 °C) entfernt. Eine abschließende Vakuumdestillation bei 13 mbar liefert das Produkt als gelb gefärbtes Öl.

Ausbeute 56% (28,0 g)

IR 3047cm⁻¹, 2909cm⁻¹, 1749cm⁻¹, 913cm⁻¹ (Epoxid), 828cm⁻¹ (Epoxid), 813cm⁻¹

Nach Aufreinigung des erhaltenen 3,4-Epoxycyclopenten und Vergleich der IR-Spektren zu Referenzspektren⁸⁶ erfolgte die sofortige Umsetzung zum 3-Cyclopentenol.

Cyclopent-3-en-1-ol (67)



Herstellung 27,5 g (0,33 mol) 3,4-Epoxycyclopenten werden tropfenweise zu einer eisgekühlten Suspension von 7,0 g (0,18 mol) Lithiumaluminiumhydrid in absolutem Ether gegeben und für drei Stunden gerührt. Die Reaktionssuspension wird anschließend durch vorsichtige Zugabe von Wasser inaktiviert. Wasserfreies Natriumsulfat wird hinzugesetzt und der Ansatz schließlich abgesaugt und gründlich mit Ether gewaschen.

Der Ether wird abdestilliert und das Produkt nach einer Vakuumdestillation (71-73 °C) bei 61 mbar des Ansatzes erhalten.

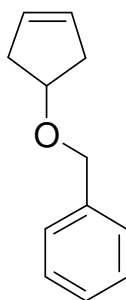
Ausbeute 88% (24,8 g)

¹H-NMR (500 MHz, [D₆]-DMSO) = δ (ppm) 5,64 (m, 2H, CH=CH), 4,56 (d, 1H, OH, *J* = 4,3 Hz), 4,34 (m, 1H, CH), 2,48 (dd, 2H, CH₂, *J* = 6,6 / 15,1 Hz), 2,14 (dd, 2H, CH₂, *J* = 2,9 / 15,4 Hz).

IR 3334 cm⁻¹ (OH), 1430 cm⁻¹, 1047 cm⁻¹, 951 cm⁻¹

Brechzahl: 1,4431

3-Benzylloxycyclopenten (68)



Herstellung In einem Dreihalskolben werden 45 ml wasserfreies Toluol und 12 g (0,28 mol) Natriumhydrid (60% Suspension in Öl) unter Kühlung im Eisbad vorgelegt und unter Feuchtigkeitsausschluß und Kühlung gerührt. Die Suspension und der Reaktionsraum werden ausgiebig mit Stickstoff gespült. Anschließend werden 18 g (0,21 mol) Cyclopent-3-en-1-ol in Toluol gelöst und über einen Tropftrichter in die gerührte Suspension innerhalb einer Stunde zugetropft. Nach Beendigung der Gasentwicklung wird eine Lösung von 28,6 ml (0,25 mol) Benzylchlorid in Toluol tropfenweise zum Ansatz gegeben und die Reaktionsmischung über Nacht zum Rückfluss erhitzt. Der Ansatz nimmt dabei eine braune Farbe an. Anschließend wird das überschüssige Natriumhydrid vorsichtig mit Methanol in Toluol inaktiviert. Das Gemisch wird über eine Glasfilter-Fritte abgesaugt und die organische Phase (rote Farbe) mit Wasser gewaschen. Die gesammelten organischen Phasen werden mit wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, filtriert und überschüssiges Lösungsmittel im Teil-Vakuum entfernt. Eine Vakuumdestillation bei 160 °C und 11-13 mbar liefert das Produkt als farblose Flüssigkeit.

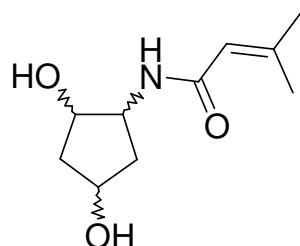
Ausbeute 83% (30,0 g)

IR 1615 cm⁻¹, 1096 cm⁻¹, 1072 cm⁻¹, 734 cm⁻¹, 697 cm⁻¹

Nach Aufreinigung des bei dieser Stufe erhaltenen Produktes und Vergleich der IR-Spektren nach Constantino et al.⁹⁰ erfolgte die sofortige Umsetzung zum Epoxid

DIE VERBINDUNGEN **72-86** UND **89-92** LIEGEN JEWEILS ALS RACEMATE VOR.

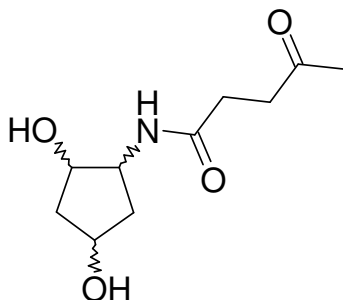
***N*-(2,4-Dihydroxycyclopentyl)-3-methylbut-2-enamid (72)**



Herstellung Nach **AAV 9** aus entsprechend substituiertem Harz **71** und 0,02 mmol Templat **IV**.

HR-ESI-MS [M + Na]⁺ ber.: 222,1106 [M + Na]⁺ gef.: 222,1

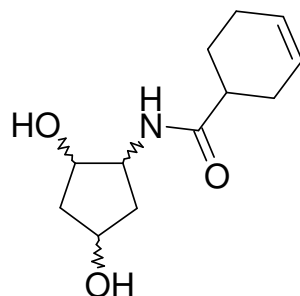
***N*-(2,4-Dihydroxycyclopentyl)-4-oxocyclopentanamid (73)**



Herstellung Nach **AAV 9** aus entsprechend substituiertem Harz **71** und 0,02 mmol Templat **IV**.

HR-ESI-MS [M + Na]⁺ ber.: 283,1055 [M + Na]⁺ gef.: 283,0

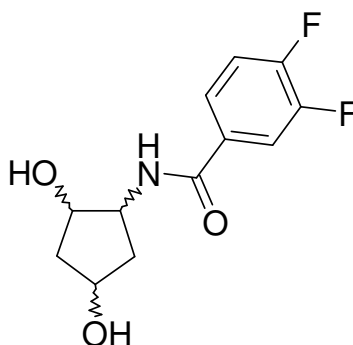
***N*-(2,4-Dihydroxycyclopentyl)-cyclohex-3-en-1-carboxamid (74)**



Herstellung Nach **AAV 9** aus entsprechend substituiertem Harz **71** und 0,02 mmol Templat **IV**.

HR-ESI-MS [M + H]⁺ ber.: 226,1443 [M + H]⁺ gef.: 226,0

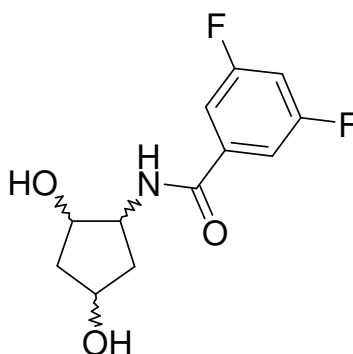
***N*-(2,4-Dihydroxycyclopentyl)-3,4-difluorbenzamid (75)**



Herstellung Nach **AAV 9** aus entsprechend substituiertem Harz **71** und 0,02 mmol Templat **IV**.

HR-ESI-MS $[M + Na]^+$ ber.: 280,0761 $[M + Na]^+$ gef.: 280,0

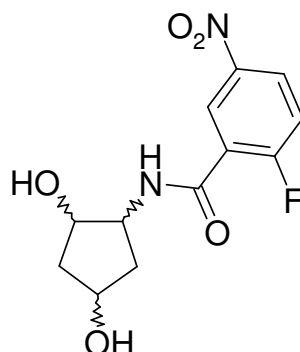
***N*-(2,4-Dihydroxycyclopentyl)-3,5-difluorbenzamid (76)**



Herstellung Nach **AAV 9** aus entsprechend substituiertem Harz **71** und 0,02 mmol Templat **IV**.

HR-ESI-MS $[M + Na]^+$ ber.: 280,0761 $[M + Na]^+$ gef.: 281,1

***N*-(2,4-Dihydroxycyclopentyl)-2-fluor-5-nitrobenzamid (77)**



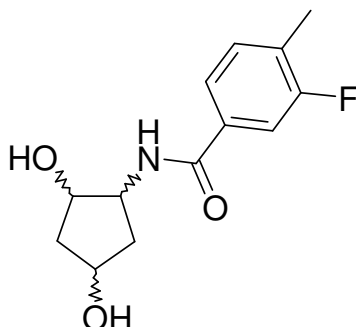
Herstellung Nach **AAV 9** aus entsprechend substituiertem Harz **71** und 0,02 mmol Templat **IV**.

HR-ESI-MS

[M + H₂O]⁺ ber.: 302,0914

[M + H₂O]⁺ gef.: 302,0

***N*-(2,4-Dihydroxycyclopentyl)-3-fluor-4-methylbenzamid (78)**



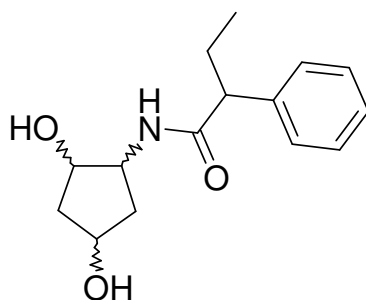
Herstellung Nach **AAV 9** aus entsprechend substituiertem Harz **71** und 0,02 mmol Templat **IV**.

HR-ESI-MS

[M + H]⁺ ber.: 254,1192

[M + H]⁺ gef.: 254,0

***N*-(2,4-Dihydroxycyclopentyl)-2-phenylbutyramid (79)**



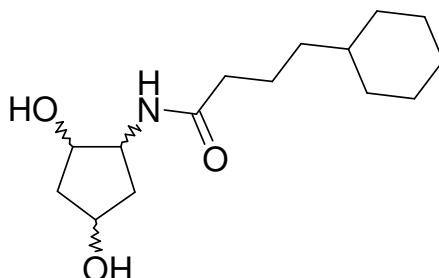
Herstellung Nach **AAV 9** aus entsprechend substituiertem Harz **71** und 0,02 mmol Templat **X**.

HR-ESI-MS

[M + H]⁺ ber.: 264,1600

[M + H]⁺ gef.: 264,0

4-Cyclohexyl-*N*-(2,4-dihydroxycyclopentyl)butyramid (80)



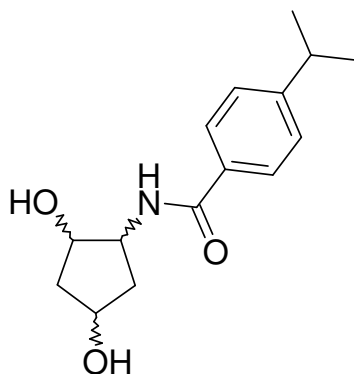
Herstellung Nach **AAV 9** aus entsprechend substituiertem Harz **71** und 0,02 mmol Templat **IV**.

HR-ESI-MS

[M + H]⁺ ber.: 270,2069

[M + H]⁺ gef.: 270,0

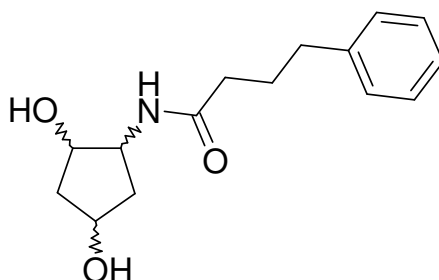
***N*-(2,4-Dihydroxycyclopentyl)-4-isopropylbenzamid (81)**



Herstellung Nach **AAV 9** aus entsprechend substituiertem Harz **71** und 0,02 mmol Templat **IV**.

HR-ESI-MS [M + H]⁺ ber.: 264,1600 [M + H]⁺ gef.: 264,0

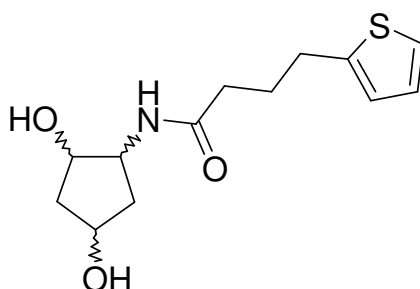
***N*-(2,4-Dihydroxycyclopentyl)-4-phenylbutyramid (82)**



Herstellung Nach **AAV 9** aus entsprechend substituiertem Harz **71** und 0,02 mmol Templat **X**.

HR-ESI-MS [M + H]⁺ ber.: 264,1600 [M + H]⁺ gef.: 264,1

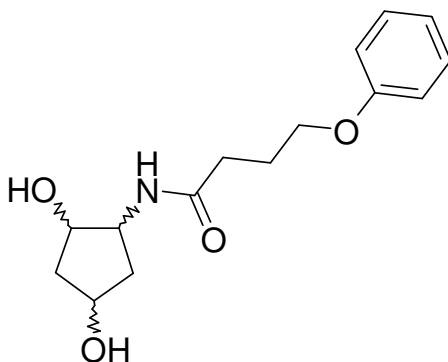
***N*-(2,4-Dihydroxycyclopentyl)-4-thiophen-2-yl-butylamid (83)**



Herstellung Nach **AAV 9** aus entsprechend substituiertem Harz **71** und 0,02 mmol Templat **IV**.

HR-ESI-MS [M + H]⁺ ber.: 270,1164 [M + H]⁺ gef.: 270,0

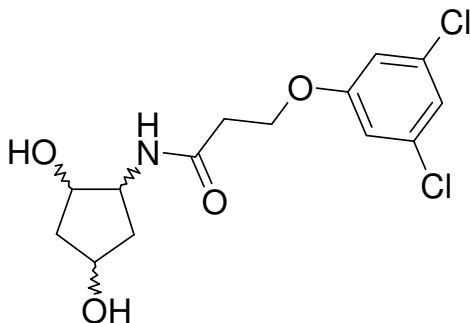
***N*-(2,4-Dihydroxycyclopentyl)-4-phenoxybutyramid (84)**



Herstellung Nach **AAV 9** aus entsprechend substituiertem Harz **71** und 0,02 mmol Templat **IV**.

HR-ESI-MS $[M + H]^+$ ber.: 280,1549 $[M + H]^+$ gef.: 280,0

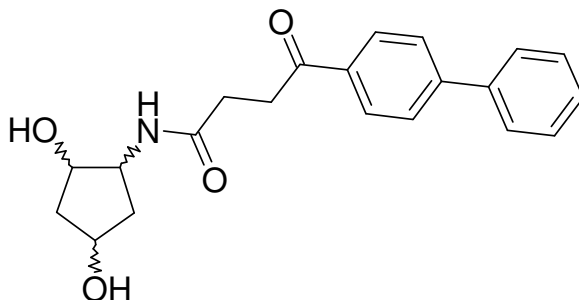
3-(3,5-Dichloro-phenoxy)-*N*-(2,4-dihydroxycyclopentyl)propionamid (85)



Herstellung Nach **AAV 9** aus entsprechend substituiertem Harz **71** und 0,02 mmol Templat **IV**.

HR-ESI-MS $[M+H+HCl]^+$ ber.: 370,0380 $[M+H+HCl]^+$ gef.: 370,0

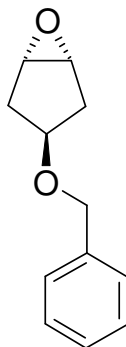
4-Biphenyl-4-yl-*N*-(2,4-dihydroxycyclopentyl)-4-oxobutyramid (86)



Herstellung Nach **AAV 9** aus entsprechend substituiertem Harz **71** und 0,02 mmol Templat **IV**.

HR-ESI-MS $[M + H]^+$ ber.: 376,1525 $[M + H]^+$ gef.: 376,1

4*S*-Benzyloxycyclopentan-1*S*,2*R*-oxid (**87**)



Herstellung Nach **AAV 14** aus 30 g (0,17 mol) 3-Benzyloxycyclopenten und 43 g (0,24 mol) m-Chlorperbenzoesäure. Nach 120 Minuten zeigt eine Reaktionskontrolle mittels DC eine quantitative Umsetzung. Der Ansatz wird nach **AAV 14** aufgearbeitet. Das *trans*-Isomer wird in den ersten Fraktionen (2-10) erhalten. Die Fraktionen werden vereint und eingengt. Es bleibt ein farbloses Öl im Kolben zurück.

Ausbeute insgesamt 30% (10,0 g, davon 6 g von Isomer I)

Reinheit HPLC = 74,16% (254 nm)

¹H-NMR (500 MHz, [D₆]-DMSO) = δ (ppm) 7,30 (m, 5H, Benzyl), 4,39 (s, 2H, CH₂-Benzyl), 3,73 (m, 1H, CH), 3,49 (m, 2H, Epoxid), 2,40-2,36 (dd, 2H, Cyclopentan, $J = 7,1/14,2$ Hz), 1,62-1,57 (dd, 2H, Cyclopentan, $J = 6,9/14,20$ Hz)

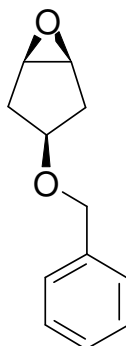
¹³C-NMR (126 MHz, [D₆]-DMSO) = δ (ppm) 139,06 (C quat.), 128,74 (2C), 128,12 (2C), 127,94, 75,79, 71,32, 55,44 (2C), 34,44 (2C)

IR 1740 cm⁻¹, 1241 cm⁻¹, 1113 cm⁻¹, 836 cm⁻¹, 738 cm⁻¹

HR-ESI-MS [M + Na]⁺ ber.: 213,0891 [M + Na]⁺ gef.: 213,0908

Brechzahl: 1,5258

4*R*-Benzyloxycyclopentan-1*R*,2*S*-oxid (**88**)



Herstellung Nach der für **87** angegebenen Arbeitsvorschrift. Das *cis*-Isomer eluiert nach dem *trans*-Isomer in den Fraktionen (30-43). Abermals

werden die Produkt enthaltenden Fraktionen vereint und eingeeengt.
Das Produkt ist ein farbloses Öl.

Ausbeute insgesamt 30% (10,0 g, davon 4 g von Isomer II)

Reinheit HPLC = 94,08 % (254 nm)

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, $[\text{D}_6]$ -DMSO) = δ (ppm) 7,30 (m, 5H, Benzyl), 4,34 (s, 2H, CH_2 -Benzyl), 4,07 (m, 1H, CH), 3,46 (m, 2H, Epoxid), 1,99 (s, 4H, Cyclopentan)

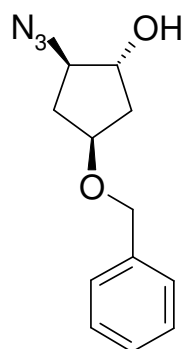
$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, $[\text{D}_6]$ -DMSO) = δ (ppm) 139,38 (C quat.), 128,68 (2C), 127,97 (2C), 127,73, 78,64, 70,39, 57,55 (2C), 35,15 (2C)

IR 1737 cm^{-1} , 1242 cm^{-1} , 1097 cm^{-1} , 839 cm^{-1} , 737 cm^{-1}

HR-ESI-MS $[\text{M} + \text{Na}]^+$ ber.: 213,0891 $[\text{M} + \text{Na}]^+$ gef.: 213,0901

Brechzahl: 1,5360

(1*R*,2*R*,4*S*)-2-Azido-4-benzyloxycyclopentanol (89)



Herstellung Nach **AAV 15** aus 4 g (0,02 mol) 4*S*-Benzyloxycyclopentan-1*S*,2*R*-oxid, 4,1 g (0,06 mol) Natriumazid und 3,38 g Ammoniumchlorid.
Das Produkt bleibt als ein schwach gelb gefärbtes Öl zurück.

Ausbeute 77% (3,6 g)

Reinheit HPLC= 82,91% (254 nm)

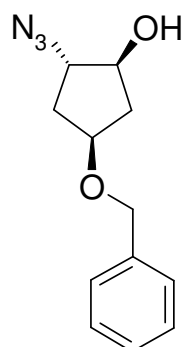
$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, $[\text{D}_6]$ -DMSO) = δ (ppm) 7,31 (m, 5H, Benzyl), 5,21 (d, 1H, OH, $J = 5,8\text{ Hz}$), 4,40 (s, 2H, CH_2 -Benzyl), 4,02 (m, 2H, Cyclopentan), 3,64 (m, 1H, Cyclopentan), 2,37 (m, 1H, Cyclopentan), 1,93 (m, 1H, Cyclopentan), 1,74 (m, 1H, Cyclopentan), 1,56 (m, 1H, Cyclopentan)

$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, $[\text{D}_6]$ -DMSO) = δ (ppm) 139,13, 128,73 (2C), 128,10 (2C), 127,88, 75,49, 75,27, 70,44, 67,07, 39,64 (2C)

IR 3421 cm^{-1} (OH), 2104 cm^{-1} (N_3), 698 cm^{-1} (Aromat)

Brechzahl: 1,5384

(1S,2S,4S)-2-Azido-4-benzyloxycyclopentanol (90)



Herstellung Nach **AAV 15** aus 3,5 g (0,018 mol) 4R-Benzyloxycyclopentan-1R,2S-oxid, 3,7 g (0,05 mol) Natriumazid und 3,10 g Ammoniumchlorid. Das Produkt ist ein schwach gelb gefärbtes Öl.

Ausbeute 67% (2,81 g)

Reinheit HPLC = 95,35% (254 nm)

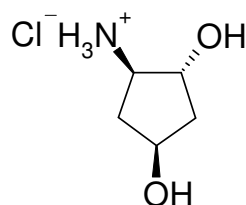
¹H-NMR 500 MHz, [D₆]-DMSO) = δ (ppm) 7,32 (m, 5H, Benzyl), 5,29 (d, 1H, OH, *J* = 5,3 Hz), 4,40 (s, 2H, CH₂-Benzyl), 3,93 (m, 1H, Cyclopentan), 3,86-3,76 (m, 2H, Cyclopentan), 2,32 (m, 1H, Cyclopentan), 2,04 (m, 1H, Cyclopentan), 1,71 (m, 1H, Cyclopentan), 1,54 (m, 1H, Cyclopentan)

¹³C-NMR (126 MHz, [D₆]-DMSO) = δ (ppm) 139,13, 128,73 (2C), 128,10 (2C), 127,88, 75,49, 75,27, 70,44, 67,07, 39,64 (2C)

IR 3408 cm⁻¹ (OH), 2104 cm⁻¹ (N₃), 699 cm⁻¹ (Aromat)

Brechzahl: 1,5456

(1S,3R,4R)-4-Aminocyclopentan-1,3-diol-Hydrochlorid (91 V)



Herstellung Eine Suspension von 67 ml Methanol, 9,4 ml 1 mol/L Salzsäure, 502 mg Palladiumhydroxid auf Kohle (Pearlman's Catalyst) und 2,146 g (9,2 mmol) 2-Azido-4-benzyloxycyclopentanol wird in einen Hydrierkolben gegeben und für sechs Stunden unter Wasserstoffatmosphäre bei 60 psi geschüttelt. Eine Abtrennung des Katalysators erfolgt durch Filtration. Der Verlauf der Reaktion kann dünnschichtchromatographisch mittels UV-Detektion erfolgen. Dabei kann ein Verschwinden des Eduktes beobachtet werden, da das resultierende Produkt keine Fluoreszenzlöschung im Gegensatz zum

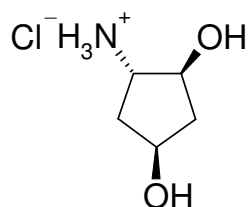
Edukt mehr zeigt. Eine IR-Aufnahme bestätigt eine komplette Umsetzung auf Grund des Fehlens der Azid-Bande bei 2112cm^{-1} . Das Lösungsmittel wird weitestgehend am Rotationsverdampfer entfernt und das gewonnene Produkt als korrespondierendes Hydrochlorid gefällt, um eine hohe Lagerstabilität des Amins zu erzielen. Dazu wird das Produkt in Chloroform/Ethanol gelöst. Die Lösung wird anschließend im Eisbad gekühlt und Salzsäuregas wird eingeleitet. Schließlich wird vorsichtig Ether hinzugefügt, bis eine Trübung auftritt. Daraufhin fällt das Produkt als weißer Niederschlag aus. Zur Freisetzung des Amins wird der Feststoff in wenig Methanol gelöst und über einen stark basischen Ionenaustauscher mit Methanol eluiert. Dabei ist die freie Base in den ersten Fraktionen enthalten. Das Methanol wird im Teil-Vakuum schonend entfernt und das Amin wird umgehend weiter umgesetzt.

Ausbeute 80% (0,86 g, berechnet als frei vorliegendes Amin)

Reinheit HPLC = 87% (254 nm)

$^1\text{H-NMR}$ 500 MHz, $[\text{D}_6]\text{-DMSO}$ = δ (ppm) 8,25 (bs, 3H, NH_3^+), 5,09 (bs, 1H, OH), 4,15 (m, 2H, Cyclopentan), 3,35 (bs, 1H, OH), 3,07 (bs, 1H, Cyclopentan), 2,28 (m, 1H, Cyclopentan), 1,85 (m, 1H, Cyclopentan), 1,68 (m, 1H, Cyclopentan), 1,50 (m, 1H, Cyclopentan)

(1S,3S,4S)-4-Aminocyclopentan-1,3-diol-Hydrochlorid (92 VI)



Herstellung Nach der für **91 V** angegebenen Arbeitsvorschrift.

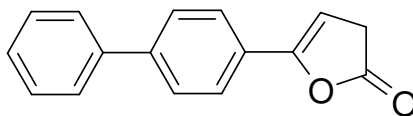
Reinheit 93% (254 nm)

$^1\text{H-NMR}$ 500 MHz, $[\text{D}_6]\text{-DMSO}$ = δ (ppm) 8,19 (bs, 3H, NH_3^+), 5,27 (s, 1H, OH), 4,81 (m, 1H, Cyclopentan), 4,08 (s, 1H, Cyclopentan), 3,93 (m, 1H, Cyclopentan), 3,33 (bs, 1H, OH überlappt mit H_2O), 3,07 (bs, 1H, Cyclopentan), 2,26 (m, 1H, Cyclopentan), 1,87 (m, 1H, Cyclopentan), 1,74 (m, 1H, Cyclopentan), 1,40 (m, 1H, Cyclopentan)

IR 3400 cm^{-1} (OH), 2968 cm^{-1} (CH_2), 1419 cm^{-1} (CH_2), 736 cm^{-1} (CH_2)

Schmelzp. $183\text{ }^\circ\text{C}$ (als Hydrochlorid)

5-Biphenyl-4-yl-3H-furan-2-on (94)



Herstellung 2,54 g (0,01 mol) Fenbufen werden in 40 ml wasserfreiem Toluol vorgelegt und auf 120 °C erhitzt. Acetanhydrid wird solange hinzugegeben, bis eine klare rote Lösung erhalten wird. Der Verlauf der Reaktion wird mittels Dünnschichtchromatographie überwacht. Eine quantitative Umsetzung ist nach sechs Stunden zu beobachten. Nach Abkühlung auf Raumtemperatur wird die Suspension über eine Glasfilterfritte abgesaugt, wobei rot glänzende Kristalle anfallen. Der kristalline Feststoff wird aus Ethanol umkristallisiert.

Ausbeute 87% (2,05 g)

Reinheit 94% (254 nm)

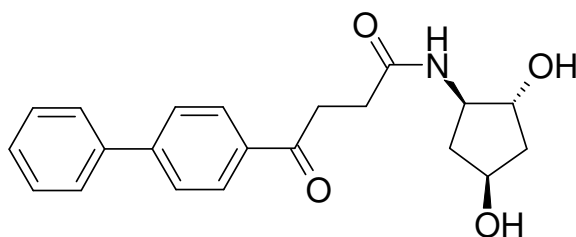
¹H-NMR (500 MHz, [D₆]-DMSO) = δ (ppm) 7,78-7,71 (m, 6H, Biphenyl), 7,48 (m, 2H, Biphenyl), 7,39 (t, 1H, Biphenyl, *J* = 7,3 Hz), 6,27 (t, 1H, CH, *J* = 2,7 Hz), 3,58 (d, 2H, CH₂, *J* = 2,7 Hz)

¹³C-NMR 126 MHz, [D₆]-DMSO) = δ (ppm) 175,89, 151,17, 140,75, 139,11, 128,94 (2C), 127,79, 127,33, 126,94 (2C), 126,56 (2C), 124,88 (2C), 100,34, 34,32

IR 1798 cm⁻¹ (Lacton), 1104 cm⁻¹, 841 cm⁻¹, 745 cm⁻¹ (Aromat)

Schmelzp. 179 °C

(1*R*,2*R*,4*S*)-4-Biphenyl-4-yl-*N*-(2,4-dihydroxy-cyclopentyl)-4-oxo-butynamid (95) (Racemat)



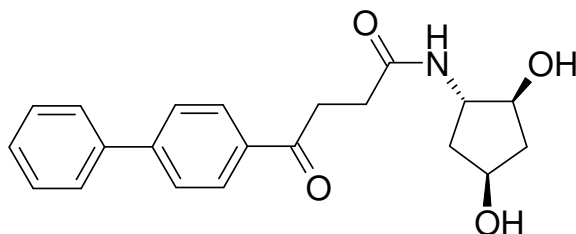
Herstellung 0,30 g (1,28 mmol) 5-Biphenyl-4-yl-3H-furan-2-on werden in Toluol suspendiert und zu 0,15 g (1,28 mmol) (1*S*, 3*R*, 4*R*)-4-Amino-cyclopentan-1,3-diol gegeben. Der Ansatz wird bei Raumtemperatur für zwei Stunden gerührt. Dabei bildet sich ein plastischer amorpher Feststoff am Kolbenrand, der mit Hilfe eines Ultraschallbades in Lösung gebracht wird. Anschließend wird der Ansatz vorsichtig im Ölbad erwärmt und schließlich auf 110 °C zum Sieden erhitzt. Der Ansatz nimmt eine gelbe Farbe an. Der Reaktionsverlauf wird per DC verfolgt.

Nach sechs Stunden wird der Ansatz auf RT abgekühlt, wobei ein gelber Niederschlag ausfällt. Der Ansatz wird eingeeengt und der Rückstand in Methanol aufgenommen. Zur Lösung wird demineralisiertes Wasser und *N*-Methylpyrrolidon hinzugegeben. Daraufhin wird die Lösung über eine MPLC aufgereinigt und das Produkt nach einer Gefriertrocknung als weißer Feststoff gewonnen.

Ausbeute	45% (0,203 g)		
Reinheit	HPLC nach MPLC = 90% (254 nm)		
¹ H-NMR	(500 MHz, [D ₆]-DMSO) = δ (ppm) 8,06 (d, 2H, Biphenyl, <i>J</i> = 8,5 Hz), 7,89 (d, 1H, NH ₂ , <i>J</i> = 7,1 Hz), 7,82 (d, 2H, Biphenyl, <i>J</i> = 8,3 Hz), 7,74 (d, 2H, Biphenyl, <i>J</i> = 7,3 Hz), 7,51 (m, 2H, Biphenyl), 7,43 (m, 1H, Biphenyl), 4,72 (d, 1H, OH, <i>J</i> = 4,4 Hz), 4,62 (d, 1H, OH, <i>J</i> = 4,4 Hz), 4,13 (m, 1H, CH im Cyclopentan), 3,95 (m, 1H, Cyclopentan), 3,70 (m, 1H, Cyclopentan), 3,26 (d, 2H, CH ₂ , <i>J</i> = 5,5 Hz), 2,49 (m, 2H, CH ₂), 2,24 (m, 1H, Cyclopentan), 1,75 (m, 1H, Cyclopentan), 1,65 (m, 1H, Cyclopentan), 1,28 (m, 1H, Cyclopentan)		
¹³ C-NMR	126 MHz, [D ₆]-DMSO) = δ (ppm) 198,40 (C=O), 171,06 (C=O), 144,32 (C quart.), 138,86 (C quart.), 135,39 (C quart.), 128,97 (2C), 128,48 (2C), 128,22, 126,85 (2C), 126,75 (2C), 75,01, 68,05, 56,65, 42,55, 33,38, 29,28, (ein Signal fehlt aufgrund von Peak-Überlappung)		
IR	3400 cm ⁻¹ (OH), 3276 cm ⁻¹ (NH), 1676 cm ⁻¹ (C=O), 1606 cm ⁻¹ (Amid), 1549 cm ⁻¹ (Amid), 767 cm ⁻¹ (Aromat)		
Elementaranalyse	%C ber.: 71,37	%C gef.: 71,48	
	%H ber.: 6,56	%H gef.: 6,32	
	%N ber.: 3,96	%N gef.: 4,29	

Schmelzp. 180 °C

**(1*S*,2*S*,4*S*)-4-Biphenyl-4-yl-*N*-(2,4-dihydroxycyclopentyl)-4-oxobutylamid (96)
(Racemat)**



Herstellung Nach der für **95** angegebenen Arbeitsvorschrift.

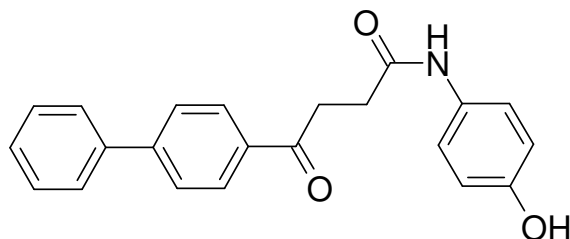
Reinheit HPLC nach MPLC = 87% (254 nm)

¹H-NMR (500 MHz, [D₆]-DMSO) = δ (ppm) 8,05 (m, 2H, Biphenyl), 7,82 (m, 3H, Biphenyl, NH₂ darunter), 7,74 (m, 2H, Biphenyl), 7,50 (m, 2H, Biphenyl), 7,42 (m, 1H, Biphenyl), 4,77 (bs, 1H, OH), 4,54 (bs, 1H, OH), 4,06 (m, 1H, CH im Cyclopentan), 3,92 (m, 1H, Cyclopentan), 3,74 (q,

	1H, Cyclopentan, $J = 7,1$ Hz), 3,25 (d, 2H, CH ₂ , $J = 1,6$ Hz), 2,49 (m, 2H, CH ₂), 2,18 (m, 1H, Cyclopentan), 1,81 (m, 1H, Cyclopentan), 1,56 (m, 1H, Cyclopentan), 1,37 (m, 1H, Cyclopentan).	
¹³ C-NMR	(126 MHz, [D ₆]-DMSO) = δ (ppm) 198,24 (C=O), 170,89 (C=O), 144,29 (C quart.), 138,75 (C quart.), 135,28 (C quart.), 129,90 (2C), 128,51 (2C), 128,26, 126,88 (2C), 126,78 (2C), 75,20, 67,56, 56,19, 42,46, 33,39, 29,28, (ein Signal fehlt aufgrund von Peak-Überlappung)	
IR	3400 cm ⁻¹ (OH), 3296 cm ⁻¹ (NH), 1674 cm ⁻¹ (C=O), 1616 cm ⁻¹ (Amid), 1557cm ⁻¹ (Amid), 766 cm ⁻¹ (Aromat)	
Elementaranalyse	%C ber.: 71,37	%C gef.: 71,69
	%H ber.: 6,56	%H gef.: 6,48
	%N ber.: 3,96	%N gef.: 4,30

Schmelzp. 198 °C

4-Biphenyl-4-yl-*N*-(4-hydroxyphenyl)-4-oxobutynamid (97)



Herstellung Zu einer Lösung von 0,45 g (1,90 mmol) 5-Biphenyl-4-yl-3H-furan-2-on in 20 ml trockenem Toluol werden 207,3 g (1,90 mmol) Aminophenol gegeben. Der Reaktionsansatz wird zum Sieden erhitzt. Nach fünf Stunden zeigt eine Reaktionskontrolle mittels DC eine komplette Umsetzung. Die Suspension wird abgesaugt und das Produkt aus Ethanol umkristallisiert.

Ausbeute 83% (0,54 g)

Reinheit HPLC = 85,75% (254 nm)

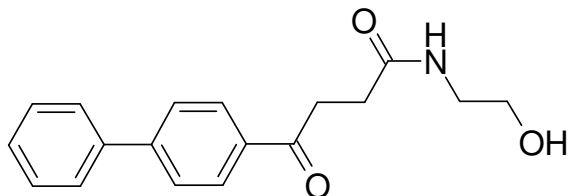
¹H-NMR (500 MHz, [D₆]-DMSO) = δ (ppm) 9,72 (s, 1H, NH), 9,07 (s, 1H, OH), 8,08 (d, 2H, Biphenyl, $J = 8,3$ Hz), 7,83 (d, 2H, Biphenyl, $J = 8,4$ Hz), 7,74 (m, 2H, Biphenyl), 7,51 (m, 2H, Biphenyl), 7,43 (m, 1H, Biphenyl), 7,36 (d, 2H, Phenyl, $J = 8,9$ Hz), 6,67 (d, 2H, Phenyl, $J = 8,9$ Hz), 3,34 (t, 2H, CH₂, $J = 6,5$ Hz), 2,69 (t, 2H, CH₂, $J = 6,5$ Hz).

¹³C-NMR (126 MHz, [D₆]-DMSO) = δ (ppm) 198,43 (C=O), 169,44 (C=O), 152,97 (C quart.), 144,39 (C quart.), 138,87 (C quart.), 135,37 (C quart.), 131,10 (C quart.), 129,01 (2C), 128,53 (2C), 128,28 (C quart.), 126,90 (2C), 126,80 (2C), 120,61 (2C), 114,92 (2C), 33,23, 30,11.

IR 3317 cm⁻¹(OH), 1663 cm⁻¹(C=O), 1604 cm⁻¹(Amid), 1557cm⁻¹(Amid), 1546cm⁻¹, 760 cm⁻¹(Aromat)

Schmelzp. 190 °C

4-Biphenyl-4-yl-*N*-(2-hydroxyethyl)-4-oxobutyramid (98)



Herstellung Zu einer Lösung von 0,45 g (1,90 mmol) 5-Biphenyl-4-yl-3H-furan-2-on in 20 ml trockenem Toluol werden 114,70 µl (1,90 mmol) Ethanolamin gegeben. Der Reaktionsansatz wird bei Raumtemperatur gerührt und nach Abschluss (Kontrolle per DC) der Umsetzung (nach vier Stunden) wird die Suspension abgesaugt und das Produkt aus Ethanol umkristallisiert.

Ausbeute 76% (0,43 g)

Reinheit HPLC = 93% (254 nm)

¹H-NMR (500 MHz, [D₆]-DMSO) = δ (ppm) 8,05 (d, 2H, Biphenyl, *J* = 8,7 Hz), 7,88 (t, 1H, NH₂, *J* = 5,4 Hz), 7,83 (d, 2H, Biphenyl, *J* = 8,7 Hz), 7,75 (d, 2H, Biphenyl, *J* = 7,1 Hz), 7,51 (m, 2H, Biphenyl), 7,43 (m, 1H, Biphenyl), 4,63 (t, 1H, OH, *J* = 5,5 Hz), 3,41 (q, 2H, CH₂, *J* = 6,0 Hz), 3,26 (t, 2H, CH₂, *J* = 6,7 Hz), 3,13 (q, 2H, CH₂, *J* = 6,0 Hz), 2,51 (d, 2H, CH₂, *J* = 6,60 Hz, Signal liegt unter dem DMSO Peak)

¹³C-NMR (126 MHz, [D₆]-DMSO) = δ (ppm) 198,40 (C=O), 171,18 (C=O), 144,32 (C quart.), 138,86 (C quart.), 135,40 (C quart.), 128,97 (2C), 128,47 (2C), 128,23, 126,85 (2C), 126,74 (2C), 59,87, 41,49, 33,38, 29,23.

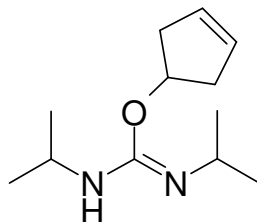
IR 3298 cm⁻¹(NH), 1685 cm⁻¹(C=O), 1638 cm⁻¹, 1560 cm⁻¹(Amid), 759 cm⁻¹(Aromat)

Elementaranalyse	%C ber.: 72,71	%C gef.: 72,87
	%H ber.: 6,44	%H gef.: 6,14
	%N ber.: 4,71	%N gef.: 4,76

Schmelzp. 157 °C

9.5 Substanzen zu Kapitel 5

N,N'-Diisopropyl-*O*-(cyclopent-3-en-1-yl)-isoharnstoff (101)



Herstellung Es werden 100 mmol des Phenols mit 15,5 ml (100 mmol) DIC und 200 mg (2 mmol) Kupfer(I)-chlorid bei Raumtemperatur für 36 Stunden gerührt. Das Reaktionsgemisch wird nun über eine kurze mit neutralem Aluminiumoxid befüllte Säule in einem Gemisch aus EthAc/n-Hexan 3:7 eluiert. Die produktenthaltenden Fraktionen werden vereint, über trockenem Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingeeengt.

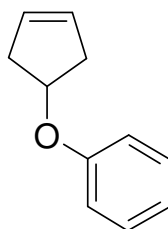
Ausbeute 93%

¹H-NMR (500 MHz, [D₆]-DMSO) = δ (ppm) 5,69 (s, 2H, HC=CH), 5,25 (m, 1H, CH-Cyclopentenol), 4,80 (s, 1H, NH), 3,58 (m, 1H, CH) 3,36 (m, 1H, CH), 2,58 (dd, 2H, *J* = 6,9/16,0 Hz, CH₂), 2,26 (dd, 2H, *J* = 2,6/16,0 Hz, CH₂), 1,01 (d, 6H, *J* = 6,2 Hz, CH₃), 0,96 (d, 6H, *J* = 6,0 Hz, CH₃)

¹³C-NMR (126 MHz, [D₆]-DMSO) = δ (ppm) 149,9, 128,3, 72,7, 44,3, 42,7, 39,2, 24,4, 23,3

HR-ESI-MS [M + H]⁺ ber.: 211,1810 [M + H]⁺ gef.: 211,1779

(Cyclopent-3-enyloxy)benzen (103)



Herstellung Nach **AAV 13** aus 1,97 g (21 mmol) Phenol, 2 Äquivalenten (1,008 g) Natriumhydrid und 5 g (21 mmol) Cyclopent-3-enyl-4-toluensulfonat. Das Produkt wird als Öl gewonnen.

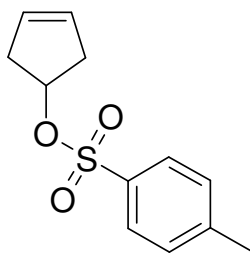
Ausbeute 54% (1,8 g)

¹H-NMR (500 MHz, [D₆]-DMSO) = δ (ppm) 7,27 (m, 2H, Phenyl), 6,89 (m, 3H, Phenyl), 5,74 (s, 2H, DB), 5,04 (m, 1H, Ether), 2,78 (dd, 2H, Cyclopenten, *J* = 6,6 / 16,3 Hz), 2,38 (m, 2H, Cyclopenten)

^{13}C -NMR (126 MHz, $[\text{D}_6]$ -DMSO) = δ (ppm) 157,22 (C quart.), 129,91 (2C), 128,84 (2C), 120,67, (C tert.), 115,57 (2C), 76,11 (C tert.), ein Signal (2C) fehlt aufgrund von Peak-Überlappung
IR 1599 cm^{-1} , 1242 cm^{-1} , 753 cm^{-1} (C=C), 692 cm^{-1}
Brechzahl: 1,5438

Es erfolgte eine sofortige Umsetzung. Eine vollständige Charakterisierung (mit korrekter Masse) erfolgte auf der nächsten Stufe (Epoxide)

Cyclopent-3-enyl-4-toluensulfonat (106)



Herstellung 8 g (0,096 mol) Cyclopent-3-en-1-ol (**67**) werden in 100 ml Pyridin suspendiert. Unter Kühlung im Eisbad wird 22,4 g (0,11 mol) Tosylchlorid zum Ansatz gegeben. Die Suspension nimmt eine grüne Farbe an. Nach zwei Stunden wird das Reaktionsgemisch für 12 Stunden im Kühlschrank aufbewahrt (rote Farbe). Abschließend wird die Suspension auf eine Lösung von 160 g zerstoßenem Eis und 48 ml konzentrierter Salzsäure gegossen und 30 min. gerührt. Der Niederschlag wird abgesaugt und an der Ölpumpe getrocknet.

Ausbeute 89% (20,3 g)

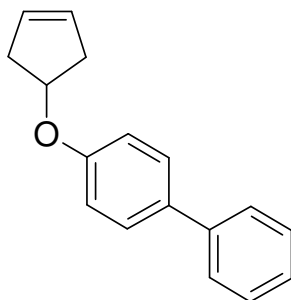
^1H -NMR (500 MHz, $[\text{D}_6]$ -DMSO) = δ (ppm) 7,79 (d, 2H, Tosyl, $J = 8,3$ Hz), 7,48 (d, 2H, Tosyl, $J = 8,3$ Hz), 5,68 (s, 2H, DB), 5,12 (m, 1H, CH), 2,60 (dd, 2H, CH_2 , $J = 6,2/17,2$ Hz), 2,42 (s, 3H, Methyl), 2,36 (d, 2H, CH_2)

^{13}C -NMR (126 MHz, $[\text{D}_6]$ -DMSO) = δ (ppm) 145,34, 134,16, 130,75, 128,26, 128,02, 82,77, 42,75, 21,01

IR 1355 cm^{-1} (Sulfonat), 1172 cm^{-1} , 934 cm^{-1} , 745 cm^{-1} , 679 cm^{-1} , 571 cm^{-1}

Schmelzp. 48 °C

4-(Cyclopent-3-enyloxy)biphenyl (107)



Herstellung Nach **AAV 13** aus 3,59 g (21 mmol) Biphenyl-4-methanol, 2 Äquivalenten (1,008 g) Natriumhydrid und 5 g (21 mmol) Cyclopent-3-enyl-4-toluensulfonat. Das Produkt wird aus Methanol/Ethylacetat umkristallisiert und als weißer kristalliner Feststoff gewonnen.

Ausbeute 40% (2 g)

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, $[\text{D}_6]$ -DMSO) = δ (ppm) 7,59 (m, 4H, Biphenyl), 7,42 (m, 2H, Biphenyl), 7,30 (m, 1H, Biphenyl), 6,98 (m, 2H, Biphenyl), 5,76 (s, 2H, DB), 5,10 (m, 1H, Ether), 2,82 (dd, 2H, Cyclopenten, $J = 6,6/16,3$ Hz), 2,42 (d, 2H, Cyclopenten, $J = 17,9$ Hz)

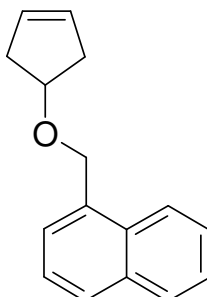
$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, $[\text{D}_6]$ -DMSO) = δ (ppm) 156,89 (C quart.), 139,78 (C quart.), 132,27 (C quart.), 128,77 (2C), 128,36 (2C), 127,71 (2C), 126,58 (C tert.), 126,06 (2C), 115,55 (2C), 75,90, ein Signal (2C) fehlt aufgrund von Peak-Überlappung

IR 2936 cm^{-1} , 1489 cm^{-1} , 1201 cm^{-1} , 832 cm^{-1} , 760 cm^{-1} (C=C)

Schmelzp. 110 °C

Es erfolgte eine sofortige Umsetzung. Eine vollständige Charakterisierung (mit korrekter Elementaranalyse) erfolgt auf der nächsten Stufe (Epoxide).

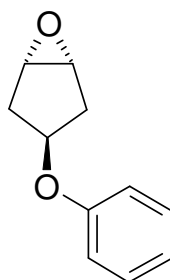
1-(Cyclopent-3-enyloxymethyl)naphthalen (108)



Herstellung Nach **AAV 13** aus 3,32 g (21 mmol) 1-Naphthylmethanol, 2 Äquivalenten (1,008 g) Natriumhydrid und 5 g (21 mmol) Cyclopent-3-enyl-4-toluensulfonat. Das Produkt wird als gelbgefärbtes Öl gewonnen.

Ausbeute 48% (2,2 g)
Reinheit HPLC = 96,52% (254 nm)
¹H-NMR (500 MHz, [D₆]-DMSO) = δ (ppm) 8,06 (d, 1H, Naphthyl, *J* = 8,5 Hz), 7,93 (m, 1H, Naphthyl), 7,86 (d, 1H, Naphthyl, *J* = 8,3 Hz), 7,52 (m, 4H, Naphthyl), 5,69 (s, 2H, DB), 4,89 (s, 2H, CH₂), 4,37 (m, 1H, Ether), 2,57 (m, 2H, Cyclopentan), 2,39 (m, 2H, Cyclopentan)
¹³C-NMR (126 MHz, [D₆]-DMSO) = δ (ppm) 134,85, 133,82, 131,80, 128,97, 128,91, 128,62, 126,66, 126,58 126,29 (ein Signal fehlt aufgrund von Peak-Überlappung), 125,86, 124,54, 78,91, 68,86, 39,53 (2C)
IR 2909 cm⁻¹, 1104 cm⁻¹, 1088 cm⁻¹, 791 cm⁻¹ (C=C), 775 cm⁻¹
HR-ESI-MS [M + Na]⁺ ber.: 247,1098 [M + Na]⁺ gef.: 247,1134
Brechzahl: 1,6012

4*S*-Phenoxycyclopentan-1*S*,2*R*-oxid (109)

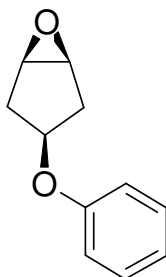


Herstellung Nach **AAV 14** aus 2,5 g (0,015 mol) (Cyclopent-3-enyloxy)-benzen und 3,86 g (0,022 mol) m-Chlorperbenzoesäure. Nach zehn Stunden zeigt eine Reaktionskontrolle mittels DC eine quantitative Umsetzung. Der Ansatz wird nach **AAV 14** aufgearbeitet. Die ersten Fraktionen enthalten das gewünschte *trans*-Isomer. Überschüssiges Lösungsmittel wird entfernt, wobei das Produkt als weißer Feststoff im Kolben zurückbleibt.

Ausbeute insgesamt 68% (1,8 g, davon 1,1 g Isomer I)
Reinheit HPLC nach MPLC = 99,06% (254 nm)
¹H-NMR (500 MHz, [D₆]-DMSO) = δ (ppm) 7,26 (m, 2H, Phenyl), 6,89 (m, 3H, Phenyl), 4,49 (m, 1H, Ether), 3,59 (s, 2H, Epoxid), 2,62 (dd, 2H, Cyclopentan, *J* = 7,3/14,4 Hz), 1,74 (dd, 2H, Cyclopentan, *J* = 6,4/14,4 Hz)
¹³C-NMR (126 MHz, [D₆]-DMSO) = δ (ppm) 158,10, 130,09 (2C), 121,17, 115,74 (2C), 74,79, 55,74, 34,73 (2C)
IR 1493 cm⁻¹, 1243 cm⁻¹, 1083 cm⁻¹, 837 cm⁻¹, 751 cm⁻¹
HR-ESI-MS [M + Na]⁺ ber.: 199,0734 [M + Na]⁺ gef.: 199,0734

Schmelzp. 34 °C

4*R*-Phenoxycyclopentan-1*R*,2*S*-oxid (110)



Herstellung Nach der für **109** angegebenen Arbeitsvorschrift. Das *cis*-Isomer eluiert nach dem *trans*-Isomer. Nach Entfernen des Lösungsmittels wird das Produkt als gelbliches Pulver gewonnen.

Ausbeute insgesamt 68% (1,8 g, davon 0,7 g Isomer II)

Reinheit HPLC nach MPLC = 96,78% (254 nm)

¹H-NMR (500 MHz, [D₆]-DMSO) = δ (ppm) 7,25 (m, 2H, Phenyl), 6,88 (m, 1H, Phenyl), 6,79 (m, 2H, Phenyl), 4,86 (m, 1H, Ether), 3,53 (s, 2H, Epoxid), 2,29 (d, 2H, Cyclopentan, *J* = 7,6 Hz), 2,01 (d, 2H, Cyclopentan, *J* = 15,6 Hz)

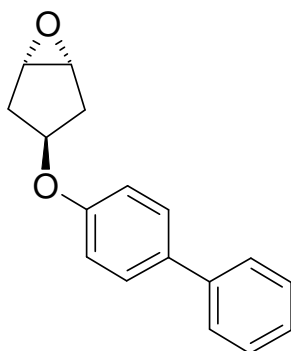
¹³C-NMR (126 MHz, [D₆]-DMSO) = δ (ppm) 157,97, 130,01 (2C), 120,67, 115,62 (2C), 76,43, 57,61, 35,46 (2C)

IR 1491 cm⁻¹, 1234 cm⁻¹, 1076 cm⁻¹, 840 cm⁻¹, 759 cm⁻¹

HR-ESI-MS [M + Na]⁺ ber.: 199,0734 [M + Na]⁺ gef.: 199,0745

Schmelzp. 64 °C

4*S*-Biphenyloxycyclopentan-1*S*,2*R*-oxid (111)

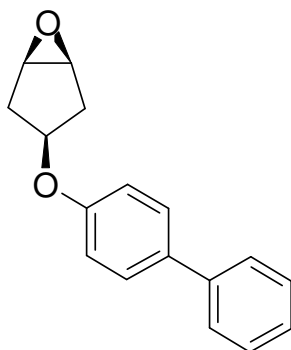


Herstellung Nach **AAV 14** aus 2,0 g (0,008 mol) 4-(Cyclopent-3-enyloxy)-biphenyl und 2,2 g (0,012 mol) *m*-Chlorperbenzoesäure. Nach 13 Stunden wird der Ansatz nach **AAV 14** aufgearbeitet. Das *trans*-Isomer ist in den ersten Fraktionen erhalten. Die Fraktionen werden vereint und eingeeengt. Es bleibt ein weißes kristallines Pulver im Kolben zurück.

Ausbeute	insgesamt 89% (1,89 g, davon 1,34 g Isomer I)		
Reinheit	HPLC nach MPLC = 82,17% (254 nm)		
¹ H-NMR	(500 MHz, [D ₆]-DMSO) = δ (ppm) 7,58 (m, 4H, Biphenyl), 7,42 (m, 2H, Biphenyl), 7,30 (m, 1H, Biphenyl), 6,98 (m, 2H, Biphenyl), 4,55 (m, 1H, Ether), 3,61 (s, 2H, Epoxid), 2,67-2,63 (dd, 2H, Cyclopentan, <i>J</i> = 7,3/14,4 Hz), 1,79-1,75 (dd, 2H, Cyclopentan, <i>J</i> = 6,2/14,2 Hz)		
¹³ C-NMR	(126 MHz, [D ₆]-DMSO) = δ (ppm) 157,11 (C quart.), 139,71 (C quart.), 132,63 (C quart.), 128,78 (2C), 127,74 (2C), 126,65 (C tert.), 126,09 (2C), 115,57 (2C), 74,40, 55,13 (2C), 34,00 (2C)		
IR	1488 cm ⁻¹ , 1201 cm ⁻¹ , 1117 cm ⁻¹ , 831 cm ⁻¹ , 684 cm ⁻¹		
Elementaranalyse	%C ber.:	80,93	%C gef.: 80,67
	%H ber.:	6,39	%H gef.: 6,32

Schmelzp. 145 °C

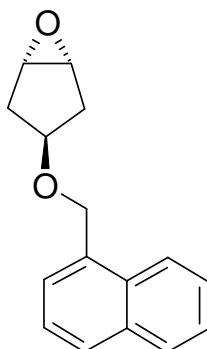
4*R*-Biphenyloxycyclopentan-1*R*,2*S*-oxid (112)



Herstellung	Nach der für 111 angegebenen Arbeitsvorschrift. Das <i>cis</i> -Isomer eluiert nach dem <i>trans</i> -Isomer. Nach Entfernen des Lösungsmittels wird das Produkt als weißes kristallines Pulver gewonnen.		
Ausbeute	insgesamt 89% (1,89 g, davon 0,55 g Isomer II)		
Reinheit	HPLC nach MPLC = 80,14% (254 nm)		
¹ H-NMR	(500 MHz, [D ₆]-DMSO) = δ (ppm) 7,58 (m, 4H, Biphenyl), 7,42 (m, 2H, Biphenyl), 7,29 (m, 1H, Biphenyl), 6,89 (m, 2H, Biphenyl), 4,92 (m, 1H, Ether), 3,56 (s, 2H, Epoxid), 2,30-2,25 (m, 2H, Cyclopentan), 2,05 (d, 2H, Cyclopentan, <i>J</i> = 15,6 Hz)		
¹³ C-NMR	(126 MHz, [D ₆]-DMSO) = δ (ppm) 157,00 (C quart.), 139,77(C quart.), 132,09(C quart.), 128,77 (2C), 127,65 (2C), 126,57 (C tert.), 126,04 (2C), 115,44 (2C), 76,05, 56,99 (2C), 34,86 (2C)		
IR	1491 cm ⁻¹ , 1249 cm ⁻¹ , 1077 cm ⁻¹ , 833 cm ⁻¹ , 764 cm ⁻¹		
Elementaranalyse	%C ber.:	80,93	%C gef.: 80,75
	%H ber.:	6,39	%H gef.: 6,29

Schmelzp. 165 °C

4*S*-Naphthyloxycyclopentan-1*S*,2*R*-oxid (113)



Herstellung Nach **AAV 14** aus 2,3 g (0,01 mol) 1-(Cyclopent-3-enyloxymethyl)-naphthalen und 2,5 g (0,014 mol) m-Chlorperbenzoesäure. Nach 17 Stunden wird der Ansatz nach **AAV 14** aufgearbeitet. Das *trans*-Isomer ist in den ersten Fraktionen erhalten. Die Fraktionen werden vereint und eingeeengt. Es bleibt ein Öl im Kolben zurück.

Ausbeute insgesamt 75% (1,8 g, davon 1,1 g Isomer I)

Reinheit HPLC nach MPLC = 89,02% (254 nm)

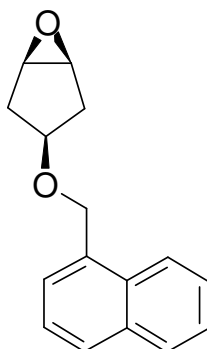
¹H-NMR (500 MHz, [D₆]-DMSO) = δ (ppm) 8,05 (d, 1H, Naphthyl, *J* = 8,3 Hz), 7,92 (m, 1H, Naphthyl), 7,87 (d, 1H, Naphthyl, *J* = 8,0 Hz), 7,54 (m, 3H, Naphthyl), 7,46 (m, 1H, Naphthyl), 4,84 (s, 2H, CH₂-Naphthyl), 3,84 (m, 1H, Ether), 3,49 (s, 2H, Epoxid), 2,42-2,38 (dd, 2H, Cyclopentan, *J* = 7,1/14,0 Hz), 1,63-1,59 (dd, 2H, Cyclopentan, *J* = 7,1/14,0 Hz)

¹³C-NMR (126 MHz, [D₆]-DMSO) = δ (ppm) 134,59, 133,80, 131,79, 128,91, 128,80, 126,81, 126,73, 126,35, 125,86, 124,57, 76,03, 69,84(C sek.), 55,46 (2C), 34,43 (2C)

IR 1511 cm⁻¹, 1106 cm⁻¹, 832 cm⁻¹, 647 cm⁻¹

HR-ESI-MS [M + Na]⁺ ber.: 263,1048 [M + Na]⁺ gef.: 263,1067

4*R*-Naphthyloxycyclopentan-1*R*,2*S*-oxid (114)



Herstellung Nach der für **113** angegebenen Arbeitsvorschrift. Das *cis*-Isomer eluiert nach dem *trans*-Isomer. Nach Entfernen des Lösungsmittels wird das Produkt als Öl gewonnen.

Ausbeute insgesamt 75% (1,8 g, davon 0,7 g Isomer II)

Reinheit HPLC nach MPLC = 96,56% (254 nm)

NMR (500 MHz, [D₆]-DMSO) = δ (ppm) 8,05 (m, 1H, Naphthyl), 7,92 (m, 1H, Naphthyl), 7,85 (d, 1H, Naphthyl, $J = 8,0$ Hz), 7,53 (m, 4H, Naphthyl), 4,78 (s, 2H, CH₂-Naphthyl), 4,18 (m, 1H, Ether), 3,47 (s, 2H, Epoxid), 2,03 (m, 4H, Cyclopentan)

¹³C-NMR (126 MHz, [D₆]-DMSO) = δ (ppm) 134,21, 133,16, 131,15, 128,24, 127,94, 125,99, 125,68 (ein Signal fehlt aufgrund von Signalüberlappung), 125,23, 124,05, 78,15 (C tert.), 68,35 (C sek.), 56,93 (2C), 34,50 (2C)

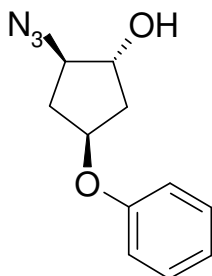
IR 1510 cm⁻¹, 1239 cm⁻¹, 1093 cm⁻¹, 841 cm⁻¹, 775 cm⁻¹

HR-ESI-MS [M + Na]⁺ ber.: 263,1048 [M + Na]⁺ gef.: 263,1076

Brechzahl: 1,6050

DIE FOLGENDEN VERBINDUNGEN LIEGEN JEWEILS RACEMATE VOR.

(1*R*,2*R*,4*S*)-2-Azido-4-phenoxy-cyclopentanol (115 IX)



Herstellung Nach **AAV 15** aus 1,1 g (0,006 mol) 4*S*-Phenoxy-cyclopentan-1*S*,2*R*-oxid, 1,2 g (0,02 mol) Natriumazid und 0,99 g Ammoniumchlorid. Das Produkt bleibt als ein schwach gelb gefärbtes Öl zurück.

Ausbeute 97% (1,33 g)

Reinheit HPLC nach MPLC = 99,48% (254 nm)

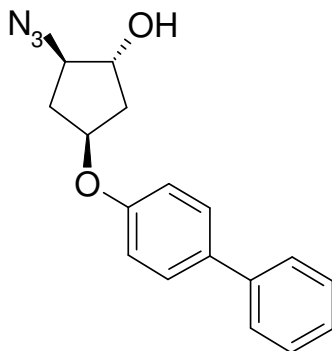
¹H-NMR (500 MHz, [D₆]-DMSO) = δ (ppm) 7,27 (m, 2H, Phenyl), 6,88 (m, 3H, Phenyl), 5,32 (d, 1H, OH, $J = 4,8$ Hz), 4,82 (m, 1H, Cyclopentan), 4,09 (m, 1H, Cyclopentan), 3,74 (m, 1H, Cyclopentan), 2,59 (m, 1H, Cyclopentan), 1,99 (m, 2H, Cyclopentan), 1,61 (m, 1H, Cyclopentan)

¹³C-NMR (126 MHz, [D₆]-DMSO) = δ (ppm) 157,08 (C quart.), 129,45 (2C), 120,43, 115,20 (2C), 74,74 (C tert.), 74,16, 66,29, 35,33 (2C)

IR 3388 cm⁻¹ (OH), 2104 cm⁻¹ (N₃), 755 cm⁻¹ (Aromat)

HR-ESI-MS [M + H₂O]⁺ ber.: 237,1113 [M + H₂O]⁺ gef.: 237,1116
Brechzahl: 1,5538

(1*R*,2*R*,4*S*)-2-Azido-4-(1,1'-biphenyl-4-yloxy)cyclopentanol (115 XI)



Herstellung Nach **AAV 15** aus 1,1 g (0,004 mol) 4*S*-Bipenyloxy-cyclopentan-1*S*,2*R*-oxid, 0,86 g (0,01 mol) Natriumazid und 0,71 g Ammoniumchlorid. Das Produkt bleibt als weißes Pulver zurück.

Ausbeute 98% (1,26 g)

Reinheit HPLC nach MPLC = 82,56% (254 nm)

¹H-NMR (500 MHz, [D₆]-DMSO) = δ (ppm) 7,59 (m, 4H, Biphenyl), 7,42 (m, 2H, Biphenyl), 7,30 (m, 1H, Biphenyl), 6,95 (m, 2H, Biphenyl), 5,34 (d, 1H, OH, *J* = 5,0 Hz), 4,88 (m, 1H, Cyclopentan), 4,11 (m, 1H, Cyclopentan), 3,75 (m, 1H, Cyclopentan), 2,62 (m, 1H, Cyclopentan), 2,01 (m, 2H, Cyclopentan), 1,64 (m, 1H, Cyclopentan)

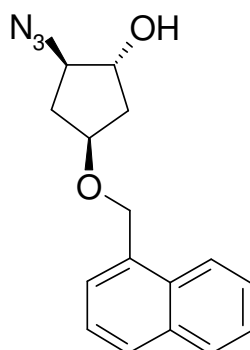
¹³C-NMR (126 MHz, [D₆]-DMSO) = δ (ppm) 156,73 (C quart.), 139,72 (C quat.), 132,51 (C quart.), 128,76 (2C), 127,73 (2C), 126,62, 126,07 (2C), 115,65 (2C), 74,74 (C tert.), 74,44, 66,30, 35,35 (2C)

IR 3300 cm⁻¹ (OH), 2110 cm⁻¹ (N₃), 766 cm⁻¹ (Aromat)

Elementaranalyse	%C ber.: 69,14	%C gef.: 69,35
	%H ber.: 5,80	%H gef.: 5,99

Schmelzp. 100 °C

(1*R*,2*R*,4*S*)-2-Azido-4-(1-Naphthylmethoxy)cyclopentanol (115 XIII)



Herstellung Nach **AAV 15** aus 1,0 g (0,004 mol) 4*S*-Naphthyloxycyclopentan-1*S*,2*R*-oxid, 0,81 g (0,012 mol) Natriumazid und 0,67 g Ammoniumchlorid. Das Produkt bleibt als Öl zurück.

Ausbeute 90% (1,06 g)

Reinheit HPLC nach MPLC = 94,35% (254 nm)

¹H-NMR (500 MHz, [D₆]-DMSO) = δ (ppm) 8,07 (m, 1H, Naphthyl), 7,94 (m, 1H, Naphthyl), 7,87 (d, 1H, Naphthyl, *J* = 8,3 Hz), 7,54 (m, 4H, Naphthyl), 5,23 (d, 1H, OH, *J* = 3,7 Hz), 4,87 (m, 2H, CH₂), 4,13 (m, 1H, Cyclopentan), 4,03 (m, 1H, Cyclopentan), 3,66 (m, 1H, Cyclopentan), 2,40 (m, 1H, Cyclopentan), 1,99 (m, 1H, Cyclopentan), 1,77 (m, 1H, Cyclopentan), 1,61 (m, 1H, Cyclopentan)

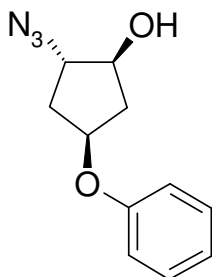
¹³C-NMR (126 MHz, [D₆]-DMSO) = δ (ppm) 138,18 (C quart.), 137,35 (C quart.), 135,31 (C quart.), 132,45, 132,24, 130,22, 129,88, 129,42, 128,09, 80,13, 79,01, 72,58, 70,61, 39,50 (2C), ein Signal fehlt aufgrund von Peak-Überlappung

IR 3408 cm⁻¹ (OH), 2103 cm⁻¹ (N₃), 776 cm⁻¹ (Aromat)

HR-ESI-MS [M + Na]⁺ ber.: 306,1218 [M + Na]⁺ gef.: 306,1213

Brechzahl: 1,6010

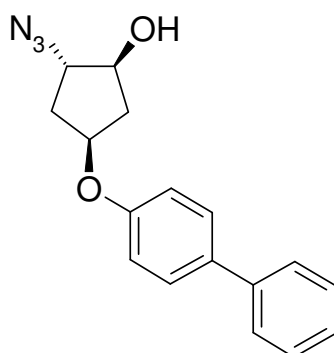
(1*S*,2*S*,4*S*)-2-Azido-4-phenoxy-cyclopentanol (116 X)



Herstellung Nach **AAV 15** aus 0,6 g (0,003 mol) 4*R*-Phenoxy-cyclopentan-1*R*,2*S*-oxid, 0,7 g (0,01 mol) Natriumazid und 0,57 g Ammoniumchlorid. Das Produkt bleibt als ein schwach gelb gefärbtes Öl zurück.

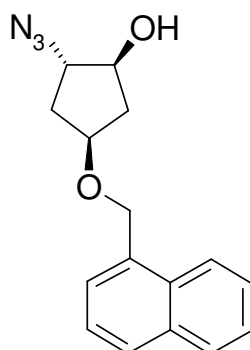
Ausbeute 88% (0,65 g)
Reinheit HPLC nach MPLC = 92,68% (254 nm)
¹H-NMR (500 MHz, [D₆]-DMSO) = δ (ppm) 7,26 (m, 2H, Phenyl), 6,89 (m, 3H, Phenyl), 5,35 (d, 1H, OH, *J* = 5,3 Hz), 4,73 (m, 1H, Cyclopentan), 3,90 (m, 2H, Cyclopentan), 2,52 (m, 1H, Cyclopentan), 2,07 (m, 1H, Cyclopentan), 1,95 (m, 1H, Cyclopentan), 1,58 (m, 1H, Cyclopentan)
¹³C-NMR (126 MHz, [D₆]-DMSO) = δ (ppm) 157,11 (C quart.), 129,44 (2C), 120,40, 115,16 (2C), 74,61 (C tert.), 73,27, 66,26, 35,12 (2C)
IR 3397 cm⁻¹ (OH), 2105 cm⁻¹ (N₃), 755 cm⁻¹ (Aromat)
HR-ESI-MS [M + Na]⁺ ber.: 242,0905 [M + Na]⁺ gef.: 242,0847
Brechzahl: 1,5564

(1*S*,2*S*,4*S*)-2-Azido-4-(1,1'-biphenyl-4-yloxy)cyclopentanol (116 XII)



Herstellung Nach **AAV 15** aus 0,51 g (0,002 mol) 4R-Bipenyloxy-cyclopentan-1*R*,2*S*-oxid, 0,39 g (0,006 mol) Natriumazid und 0,32 g Ammoniumchlorid. Das Produkt bleibt als weißes Pulver zurück.
Ausbeute 96% (0,57 g)
Reinheit HPLC nach MPLC = 100% (254 nm)
¹H-NMR (500 MHz, [D₆]-DMSO) = δ (ppm) 7,59 (m, 4H, Biphenyl), 7,43 (m, 2H, Biphenyl), 7,30 (m, 1H, Biphenyl), 6,96 (m, 2H, Biphenyl), 5,37 (d, 1H, OH, *J* = 5,3 Hz), 4,79 (m, 1H, Cyclopentan), 3,93 (m, 2H, Cyclopentan), 2,56 (m, 1H, Cyclopentan), 2,11 (m, 1H, Cyclopentan), 1,96 (m, 1H, Cyclopentan), 1,61 (m, 1H, Cyclopentan)
¹³C-NMR (126 MHz, [D₆]-DMSO) = δ (ppm) 156,76 (C quart.), 139,72 (C quart.), 132,47 (C quart.), 128,76 (2C), 127,71 (2C), 126,62, 126,07 (2C), 115,63 (2C), 74,61 (C tert.), 73,44, 66,27, 35,45 (2C)
IR 3286 cm⁻¹ (OH), 2105 cm⁻¹ (N₃), 761 cm⁻¹ (Aromat)
HR-ESI-MS [M + Na]⁺ ber.: 318,1218 [M + Na]⁺ gef.: 318,1238
Schmelzp. 95 °C

(1S,2S,4S)-2-Azido-4-(1-naphthylmethoxy)cyclopentanol (116 XIV)



Herstellung Nach **AAV 15** aus 0,7 g (0,003 mol) 4R-Naphthyloxycyclopentan-1R,2S-oxid, 0,55 g (0,008 mol) Natriumazid und 0,46 g Ammoniumchlorid. Das Produkt bleibt als Öl zurück

Ausbeute 87% (0,72 g)

Reinheit HPLC nach MPLC = 89,19% (254 nm)

¹H-NMR (500 MHz, [D₆]-DMSO) = δ (ppm) 8,08 (m, 1H, Naphthyl), 7,94 (m, 1H, Naphthyl), 7,87 (d, 1H, Naphthyl, *J* = 8,3 Hz), 7,54 (m, 4H, Naphthyl), 5,28 (d, 1H, OH, *J* = 5,3 Hz), 4,87 (m, 2H, CH₂), 4,05 (m, 1H, Cyclopentan), 3,81 (m, 2H, Cyclopentan), 2,35 (m, 1H, Cyclopentan), 2,08 (m, 1H, Cyclopentan), 1,74 (m, 1H, Cyclopentan), 1,56 (m, 1H, Cyclopentan)

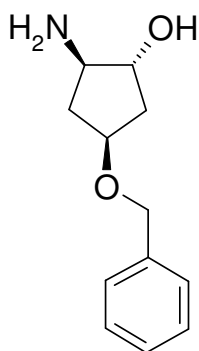
¹³C-NMR (126 MHz, [D₆]-DMSO) = δ (ppm) 134,64, 133,80, 131,78, 128,91, 128,71, 126,73, 126,70, 126,34, 125,88, 124,57, 75,76, 75,27, 68,96, 67,13, 39,64 (2C)

IR 3415 cm⁻¹ (OH), 2103 cm⁻¹ (N₃), 776 cm⁻¹ (Aromat)

HR-ESI-MS [2M + Na]⁺ ber.: 589,2539 [2M + Na]⁺ gef.: 589,2548

Brechzahl: 1,5999

(1R,2R,4S)-2-Amino-4-benzyloxycyclopentanol (Templat VII)



Herstellung Nach **AAV 16** aus 0,64 g (16,85 mmol) Lithiumaluminiumhydrid und 1 g (4,29 mmol) (1R, 2R, 4S)-2-Azido-4-benzyloxycyclopentanol.

Ausbeute berechnet als Hydrochlorid

Reinheit HPLC = 96,24% (254 nm)

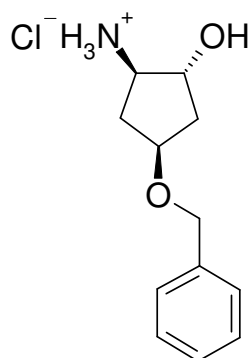
$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, $[\text{D}_6]\text{-DMSO}$) = δ (ppm) 7,30 (m, 5H, Benzol), 4,63 (bs, 1H, OH), 4,38 (s, 2H, CH_2 Benzyl), 3,96 (m, 1H, Cyclopentan), 3,66 (m, 1H, Cyclopentan), 2,78 (m, 1H, Cyclopentan), 2,19 (m, 1H, Cyclopentan), 1,92 (m, 1H, Cyclopentan), 1,66 (m, 1H, Cyclopentan), 1,51 (bs, 1H, NH_2), 1,31 (m, 1H, Cyclopentan)

$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, $[\text{D}_6]\text{-DMSO}$) = δ (ppm) 139,44 (C quart.), 128,73 (2C), 128,02 (2C), 127,78, 78,59, 76,99, 70,42, 59,34, ein Peak fehlt aufgrund von Signalüberlappung

IR 3392 cm^{-1} (OH), 2887 cm^{-1} (C-H, CH_2), 1617 cm^{-1} (N-H), 1467 cm^{-1} (C=C), 1067 cm^{-1} (C-O), 749 cm^{-1} (Aromat), 699 cm^{-1}

Schmelzp. $115\text{ }^\circ\text{C}$

(1*R*,2*R*,4*S*)-2-Amino-4-benzyloxycyclopentanolhydrochlorid (99 VII)



Herstellung Um einen zusätzlichen Reinigungsschritt in der Synthese zur Verfügung zu haben, aber insbesondere auch um eine hohe Lagerstabilität des Produktes zu erzielen, empfiehlt sich die Überführung des Amins in das lagerstabile Hydrochlorid. Dazu wird das Amin in Ether gelöst und die Lösung im Eisbad gekühlt. Sofort nach beginnender Einleitung von Salzsäuregas fällt ein weißer feinkristalliner Niederschlag aus. Zur Freisetzung des Amins wird der Feststoff in wenig Methanol gelöst und über einen stark basischen Ionenaustauscher mit Methanol eluiert.

Ausbeute 86% (0,89 g)

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, $[\text{D}_6]\text{-DMSO}$) = δ (ppm) 8,31 (bs, 3H, NH_3), 7,31 (m, 5H, Benzol), 5,38 (s, 1H, OH), 4,41 (s, 2H, CH_2 Benzyl), 4,14 (m, 1H, Cyclopentan), 4,02 (m, 1H, Cyclopentan), 3,11 (m, 1H, Cyclopentan), 2,41 (m, 1H, Cyclopentan), 2,03 (m, 1H, Cyclopentan), 1,74 (m, 1H, Cyclopentan), 1,64 (m, 1H, Cyclopentan)

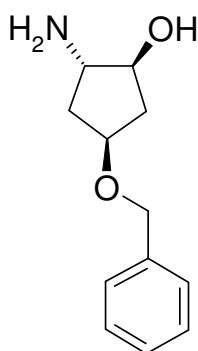
^{13}C -NMR (126 MHz, $[\text{D}_6]$ -DMSO) = δ (ppm) 138,40 (C quart.), 128,13 (2C), 127,50 (2C), 127,30, 75,27 (C tert.), 72,57, 69,95 (C tert.), 56,44, 38,60, 34,86

IR 3339 cm^{-1} (OH), 3029 cm^{-1} (NH_3^+), 1505 cm^{-1} , 1066 cm^{-1} (C-O), 735 cm^{-1} (Aromat)

Elementaranalyse	%C ber.: 59,14	%C gef.: 59,16
	%H ber.: 7,44	%H gef.: 7,14
	%N ber.: 5,75	%N gef.: 5,88
	%Cl ber.: 14,55	%Cl gef.: 14,39

Schmelzp. 157 °C

(1S,2S,4S)-2-Amino-4-benzyloxycyclopentanol (Templat VIII)



Herstellung Nach **AAV 16** aus 0,64vg (16,85 mmol) Lithiumaluminiumhydrid und 1 g (4,29 mmol) (1S, 2S, 4S)-2-Azido-4-benzyloxycyclopentanol.

Ausbeute berechnet als Hydrochlorid

Reinheit HPLC = 97,24% (254 nm)

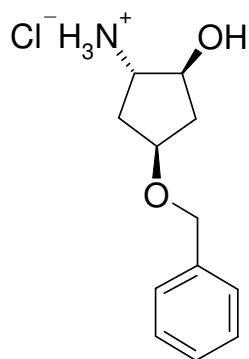
^1H -NMR (500 MHz, $[\text{D}_6]$ -DMSO) = δ (ppm) 7,30 (m, 5H, Benzol), 5,67 (bs, 1H, OH), 4,37 (s, 2H, CH_2 Benzyl), 3,92 (m, 1H, Cyclopentan), 3,45 (m, 1H, Cyclopentan), 2,98 (m, 1H, Cyclopentan), 2,27 (m, 1H, Cyclopentan), 1,87 (m, 1H, Cyclopentan), 1,55 (s, 1H, NH_2), 1,45 (m, 2H, Cyclopentan)

NMR (126 MHz, $[\text{D}_6]$ -DMSO) = δ (ppm) 139,48 (C quart.), 128,71 (2C), 128,02 (2C), 127,76, 78,34, 76,41, 70,31, 58,64, 39,08 (2C)

IR 3390 cm^{-1} (OH), 2887 cm^{-1} (CH, CH_2), 1617 cm^{-1} (NH), 1359 cm^{-1} (C=C), 1063 cm^{-1} , 749 cm^{-1} (Aromat), 698 cm^{-1}

Schmelzp. 89 °C

(1*S*,2*S*,4*S*)-2-Amino-4-benzyloxycyclopentanolhydrochlorid (100 VIII)



Herstellung Nach der für **99 VII** angegebenen Arbeitsvorschrift.

Ausbeute 81% (0,84 g)

¹H-NMR (500 MHz, [D₆]-DMSO) = δ (ppm) 8,20 (bs, 3H, NH₃), 7,32 (m, 5H, Benzol), 5,36 (d, 1H, OH, *J* = 5,0 Hz), 4,41 (s, 2H, CH₂ Benzyl), 3,97 (m, 2H, Cyclopentan), 3,26 (m, 1H, Cyclopentan), 2,36 (m, 1H, Cyclopentan), 2,06 (m, 1H, Cyclopentan), 1,81 (m, 1H, Cyclopentan), 1,56 (m, 1H, Cyclopentan)

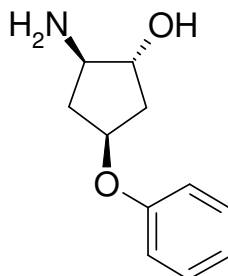
¹³C-NMR (126 MHz, [D₆]-DMSO) = δ (ppm) 139,06 (C quart.), 128,79 (2C), 128,08 (2C), 127,94, 75,32, 73,46, 70,37, 57,05, 34,90 (2C)

IR 3325 cm⁻¹ (OH), 2891 cm⁻¹ (CH, CH₂), 1510 cm⁻¹, 1068 cm⁻¹, 735 cm⁻¹ (Aromat)

Elementaranalyse	%C ber.:	59,14	%C gef.:	59,20
	%H ber.:	7,44	%H gef.:	7,57
	%N ber.:	5,75	%N gef.:	5,90
	%Cl ber.:	14,55	%Cl gef.:	14,52

Schmelzp. 195 °C

(1*R*,2*R*,4*S*)- 2-Amino-4-phenoxy cyclopentanol (Templat IX)



Herstellung Nach **AAV 16** aus 0,41 g (10,7 mmol) Lithiumaluminiumhydrid und 0,6 g (2,73mmol) (1*R*, 2*R*, 4*S*)-2-Azido-4-phenoxy cyclopentanol.

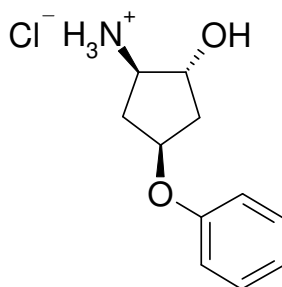
Ausbeute berechnet als Hydrochlorid

Reinheit HPLC = 99,45% (254 nm)

$^1\text{H-NMR}$	(500 MHz, $[\text{D}_6]$ -DMSO) = δ (ppm) 7,27 (m, 2H, Phenyl), 6,86 (m, 3H, Phenyl), 4,74 (m, 2H, OH überlappt Cyclopentan), 3,73 (m, 1H, Cyclopentan), 2,89 (m, 1H, Cyclopentan), 2,41 (m, 1H, Cyclopentan), 1,97 (m, 1H, Cyclopentan), 1,88 (m, 1H, Cyclopentan), 1,52 (bs, 2H, NH_2), 1,38 (m, 1H, Cyclopentan)		
$^{13}\text{C-NMR}$	(126 MHz, $[\text{D}_6]$ -DMSO) = δ (ppm) 157,47 (C quart.), 129,36 (2C), 120,07, 115,11 (2C), 77,70 (C tert.), 74,63, 58,61, 38,99, ein Peak fehlt aufgrund von Signalüberlappung		
IR	3400 cm^{-1} (OH), 2927 cm^{-1} , 1600 cm^{-1} (N-H), 1489 cm^{-1} (C=C), 1239 cm^{-1} , 1074 (C-O), 755 cm^{-1} (Aromat), 694 cm^{-1}		
Elementaranalyse	%C ber.:	68,37	%C gef.: 67,99
	%H ber.:	7,82	%H gef.: 7,66
	%N ber.:	7,25	%N gef.: 7,55

Schmelzpt. 105 °C

(1*R*,2*R*,4*S*)-2-Amino-4-phenoxy-cyclopentanolhydrochlorid (Templat IX)



Herstellung Um einen zusätzlichen Reinigungsschritt in der Synthese zur Verfügung zu haben, aber insbesondere auch um eine hohe Lagerstabilität des Produktes zu erzielen, empfiehlt sich die Überführung des Amins in das lagerstabile Hydrochlorid. Dazu wird das Amin in Ether gelöst und die Lösung im Eisbad gekühlt. Sofort nach beginnender Einleitung von Salzsäuregas fällt ein weißer feinkristalliner Niederschlag aus. Zur Freisetzung des Amins wird der Feststoff in wenig Methanol gelöst und über einen stark basischen Ionenaustauscher mit Methanol eluiert.

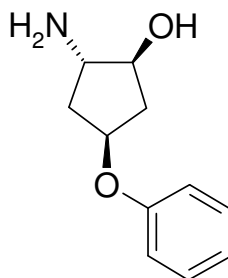
Ausbeute 85% (0,53 g)

$^1\text{H-NMR}$	(500 MHz, $[\text{D}_6]$ -DMSO) = δ (ppm) 8,32 (bs, 3H, NH_3^+), 7,28 (m, 2H, Phenyl), 6,89 (m, 3H, Phenyl), 5,48 (d, 1H, OH, $J = 4,6$ Hz), 4,83 (m, 1H, Cyclopentan), 4,22 (m, 1H, Cyclopentan), 3,20 (m, 1H, Cyclopentan), 2,64 (m, 1H, Cyclopentan), 2,07 (m, 1H, Cyclopentan), 1,95 (m, 1H, Cyclopentan), 1,71 (m, 1H, Cyclopentan)		
$^{13}\text{C-NMR}$	(126 MHz, $[\text{D}_6]$ -DMSO) = δ (ppm) 156,98 (C quart.), 129,45 (2C), 120,55, 115,21 (2C), 73,45 (C tert.), 72,51, 56,24, 38,73, 34,70		

IR 3336 cm^{-1} (OH), 3010 cm^{-1} (NH_3^+), 1675 cm^{-1} (NH_3^+), 1495 cm^{-1} , 1242 cm^{-1} (C-O), 751 cm^{-1} (Aromat)

Schmelzp. 186 °C

(1S,2S,4S)-2-Amino-4-phenoxy-cyclopentanol (Templat X)



Herstellung Nach **AAV 16** aus 0,3 g (7,17 mmol) Lithiumaluminiumhydrid und 0,4 g (1,83 mmol) (1S, 2S, 4S)-2-Azido-4-phenoxy-cyclopentanol.

Ausbeute berechnet als Hydrochlorid

Reinheit HPLC = 90,49% (254 nm)

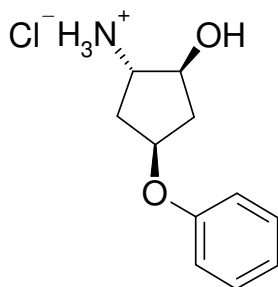
$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, $[\text{D}_6]$ -DMSO) = δ (ppm) 7,25 (m, 2H, Phenyl), 6,86 (m, 3H, Phenyl), 4,76 (bs, 1H, OH), 4,71 (m, 1H, Cyclopentan), 3,56 (m, 1H, Cyclopentan), 3,08 (m, 1H, Cyclopentan), 2,51 (m, 1H, Cyclopentan), 1,92 (m, 1H, Cyclopentan), 1,70 (m, 1H, Cyclopentan), 1,56 (bs, 2H, NH_2), 1,52 (m, 1H, Cyclopentan)

$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, $[\text{D}_6]$ -DMSO) = δ (ppm) 158,16 (C quart.), 130,00 (2C), 120,67, 115,74 (2C), 78,16 (C tert.), 75,04, 58,64, 39,30 (2C)

IR 3200 cm^{-1} (OH), 2927 cm^{-1} , 1600 cm^{-1} (NH), 1489 cm^{-1} (C=C), 1242 cm^{-1} , 1091, 755 cm^{-1} , (Aromat) 693 cm^{-1}

Schmelzp. 82 °C

(1S,2S,4S)-2-Amino-4-phenoxy-cyclopentanolhydrochlorid (Templat X)



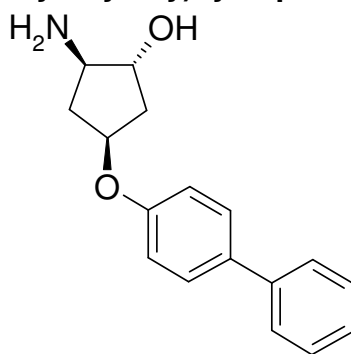
Herstellung Nach der für **Templat IX** angegebenen Arbeitsvorschrift.

Ausbeute 84% (0,35 g)

¹ H-NMR	(500 MHz, [D ₆]-DMSO) = δ (ppm) 8,35 (bs, 3H, NH ₃ ⁺), 7,28 (m, 2H, Phenyl), 6,91 (m, 3H, Phenyl), 4,97 (m, 1H, OH), 4,81 (m, 1H, Cyclopentan), 4,08 (m, 1H, Cyclopentan), 3,35 (m, 1H, Cyclopentan), 2,58 (m, 1H, Cyclopentan), 2,11 (m, 1H, Cyclopentan), 2,04 (m, 1H, Cyclopentan), 1,62 (m, 1H, Cyclopentan)		
¹³ C-NMR	(126 MHz, [D ₆]-DMSO) = δ (ppm) 158,10 (C quart.), 130,01 (2C), 120,71, 115,72 (2C), 77,96 (C tert.), 74,95, 58,30, 39,10 (2C)		
IR	3312 cm ⁻¹ (OH), 2913cm ⁻¹ (NH ₃ ⁺), 1488 cm ⁻¹ , 1242 cm ⁻¹ , 754 cm ⁻¹ (Aromat)		
Elementaranalyse	%C ber.: 57,52	%C gef.: 57,59	
	%H ber.: 7,02	%H gef.: 6,85	
	%N ber.: 6,10	%N gef.: 6,17	

Schmelzpt. 200 °C

(1*R*,2*R*,4*S*)-2-Amino-4-(biphenyl-4-yloxy)cyclopentanol (Templat XI)

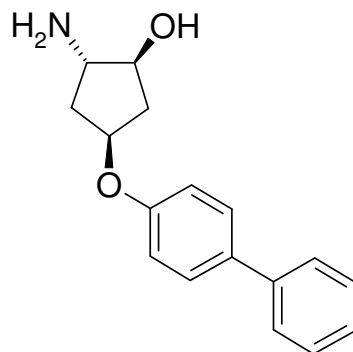


Herstellung	Nach AAV 16 aus 0,3 g (7,98 mmol) Lithiumaluminiumhydrid und 0,6 g (2,03 mmol) (1 <i>R</i> , 2 <i>R</i> , 4 <i>S</i>)-2-Azido-4-(1,1'-biphenyl-4-yloxy)-cyclopentanol.		
Ausbeute	78% (0,43 g)		
Reinheit	HPLC = 100% (254 nm)		
¹ H-NMR	(500 MHz, [D ₆]-DMSO) = δ (ppm) 7,59 (m, 4H, Biphenyl), 7,42 (m, 2H, Biphenyl), 7,30 (m, 1H, Biphenyl), 6,94 (m, 2H, Biphenyl), 4,80 (m, 2H, Cyclopentan überlappt OH), 3,75 (m, 1H, Cyclopentan), 2,90 (m, 1H, Cyclopentan), 2,45 (m, 1H, Cyclopentan), 2,01 (m, 1H, Cyclopentan), 1,91 (m, 1H, Cyclopentan), 1,58 (bs, 2H, NH ₂), 1,41 (m, 1H, Cyclopentan)		
¹³ C-NMR	(126 MHz, [D ₆]-DMSO) = δ (ppm) 157,80 (C quart.), 140,45 (C quart.), 132,81 (C quart.), 129,40 (2C), 128,31 (2C), 127,21 (C tert.), 126,69 (2C), 116,23 (2C), 78,35 (C tert.), 75,59, 59,27, ein Peak fehlt aufgrund von Signalüberlappung		
IR	3345 cm ⁻¹ (OH), 2939 cm ⁻¹ , 1606 cm ⁻¹ (N-H), 1488 cm ⁻¹ (C=C), 1244 cm ⁻¹ , 1071 (C-O), 829 cm ⁻¹ (Aromat), 761 cm ⁻¹ , 688 cm ⁻¹		

Elementaranalyse	%C ber.: 75,81	%C gef.: 75,85
	%H ber.: 7,11	%H gef.: 6,88
	%N ber.: 5,20	%N gef.: 5,31

Schmelzp. 164 °C

(1S,2S,4S)-2-Amino-4-(biphenyl-4-yloxy)cyclopentanol (Templat XII)



Herstellung Nach **AAV 16** aus 0,2 g (5,32 mmol) Lithiumaluminiumhydrid und 0,4 g (1,35 mmol) (1S, 2S, 4S)-2-Azido-4-(1,1'-biphenyl-4-yloxy)-cyclopentanol.

Ausbeute 75% (0,27 g)

Reinheit HPLC = 98,61% (254 nm)

¹H-NMR (500 MHz, [D₆]-DMSO) = δ (ppm) 7,57 (m, 4H, Biphenyl), 7,42 (m, 2H, Biphenyl), 7,30 (m, 1H, Biphenyl), 6,94 (m, 2H, Biphenyl), 4,77 (m, 2H, Cyclopentan überlappt OH), 3,57 (m, 1H, Cyclopentan), 3,08 (m, 1H, Cyclopentan), 2,53 (m, 1H, Cyclopentan), 1,95 (m, 1H, Cyclopentan), 1,74 (m, 1H, Cyclopentan), 1,58 (bs, 2H, NH₂), 1,52 (m, 1H, Cyclopentan)

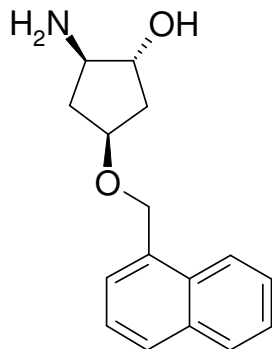
¹³C-NMR (126 MHz, [D₆]-DMSO) = δ (ppm) 157,21 (C quart.), 139,81 (C quart.), 132,09 (C quart.), 128,75 (2C), 127,64 (2C), 126,55 (C tert.), 126,03 (2C), 115,56 (2C), 77,63 (C tert.), 74,75, 58,06, ein Peak fehlt aufgrund von Signalüberlappung

IR 3400 cm⁻¹ (OH), 2925 cm⁻¹, 1608 cm⁻¹ (NH), 1487 cm⁻¹ (C=C), 1244 cm⁻¹, 762 cm⁻¹ (Aromat), 695 cm⁻¹

Elementaranalyse	%C ber.: 75,81	%C gef.: 75,76
	%H ber.: 7,11	%H gef.: 6,83
	%N ber.: 5,20	%N gef.: 5,44

Schmelzp. 145 °C

(1*R*,2*R*,4*S*)-2-Amino-4-(naphthalen-1-ylmethoxy)cyclopentanol (Templat XIII)



Herstellung Nach **AAV 16** aus 0,3 g (8,32 mmol) Lithiumaluminiumhydrid und 0,6 g (2,12 mmol) (1*R*, 2*R*, 4*S*)-2-Azido-4-(1-Naphthylmethoxy)-cyclopentanol.

Ausbeute berechnet als Hydrochlorid

Reinheit HPLC = 97,83% (254 nm)

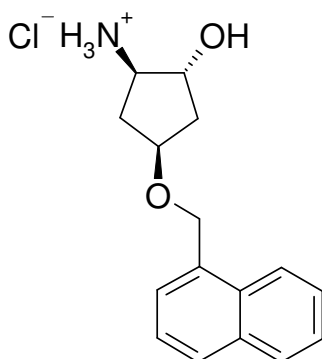
¹H-NMR (500 MHz, [D₆]-DMSO) = δ (ppm) 8,07 (d, 1H, Naphthyl, *J* = 8,0 Hz), 7,93 (d, 1H, Naphthyl, *J* = 9,1 Hz), 7,86 (d, 1H, Naphthyl, *J* = 8,0 Hz), 7,52 (m, 3H, Naphthyl), 7,45 (m, 1H, Naphthyl), 4,83 (s, 2H, CH₂-Naphthyl), 4,64 (bs, 1H, OH), 4,07 (m, 1H, Cyclopentan), 3,66 (m, 1H, Cyclopentan), 2,80 (m, 1H, Cyclopentan), 2,24 (m, 1H, Cyclopentan), 1,97 (m, 1H, Cyclopentan), 1,70 (m, 1H, Cyclopentan), 1,46 (bs, 1H, NH₂), 1,36 (m, 1H, Cyclopentan)

¹³C-NMR (126 MHz, [D₆]-DMSO) = δ (ppm) 134,93, 133,80, 131,80, 128,90, 128,61, 126,66, 126,63, 126,31, 125,89, 124,57, 78,62, 77,30, 68,98, 59,35, 49,17 (2C)

IR 3346 cm⁻¹ (OH), 2900 cm⁻¹ (C-H, CH₂), 1617 cm⁻¹ (N-H), 1100 cm⁻¹ (C-O), 796 cm⁻¹ (Aromat), 770 cm⁻¹

Schmelzp. 89 °C

(1*R*,2*R*,4*S*)-2-Amino-4-(naphthalen-1-ylmethoxy)cyclopentanolhydrochlorid (Templat XIII)



Herstellung Um einen zusätzlichen Reinigungsschritt in der Synthese zur Verfügung zu haben, aber insbesondere auch um eine hohe Lagerstabilität des Produktes zu erzielen, empfiehlt sich die Überführung des Amins in das lagerstabile Hydrochlorid. Dazu wird das Amin in Ether gelöst und die Lösung im Eisbad gekühlt. Sofort nach beginnender Einleitung von Salzsäuregas fällt ein weißer feinkristalliner Niederschlag aus. Zur Freisetzung des Amins wird der Feststoff in wenig Methanol gelöst und über einen stark basischen Ionenaustauscher mit Methanol eluiert.

Ausbeute 80% (0,5 g)

¹H-NMR (500 MHz, [D₆]-DMSO) = δ (ppm) 8,23 (bs, 3H, NH₃⁺), 8,07 (d, 1H, Naphthyl, *J* = 8,3 Hz), 7,95 (m, 1H, Naphthyl), 7,88 (d, 1H, Naphthyl, *J* = 8,0 Hz), 7,55 (m, 3H, Naphthyl), 7,47 (m, 1H, Naphthyl), 5,36 (d, 1H, OH, *J* = 4,6 Hz), 4,88 (m, 2H, CH₂-Naphthyl), 4,13 (m, 2H, Cyclopentan), 3,13 (m, 1H, Cyclopentan), 2,45 (m, 1H, Cyclopentan), 2,07 (m, 1H, Cyclopentan), 1,77 (m, 1H, Cyclopentan), 1,65 (m, 1H, Cyclopentan)

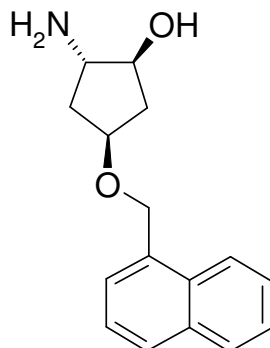
¹³C-NMR (126 MHz, [D₆]-DMSO) = δ (ppm) 134,53, 133,81, 131,78, 128,94, 128,78, 126,79, 126,73, 126,37, 125,87, 124,55, 76,07, 73,25, 69,14, 57,03, 39,27 (2C)

IR 3325 cm⁻¹ (OH), 2931cm⁻¹ (NH₃⁺), 1508 cm⁻¹, 1064 cm⁻¹, 772 cm⁻¹ (Aromat)

Elementaranalyse	%C ber.: 65,41	%C gef.: 65,68
	%H ber.: 6,86	%H gef.: 6,55
	%N ber.: 4,77	%N gef.: 5,16
	%Cl ber.: 12,07	%Cl gef.: 12,09

Schmelzp. 184 °C

(1S,2S,4S)- 2-Amino-4-(naphthalen-1-ylmethoxy)cyclopentanol (Templat XIV)

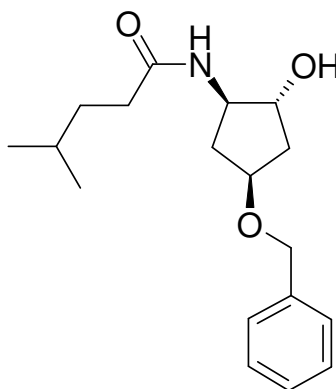


Herstellung Nach **AAV 16** aus 0,62 g (6,91 mmol) Lithiumaluminiumhydrid und 0,5 g (1,76 mmol) (1S, 2S, 4S)-2-Azido-4-(1-Naphthylmethoxy)-cyclopentanol

Ausbeute	96% (0,43 g)		
Reinheit	HPLC = 96,06% (254 nm)		
$^1\text{H-NMR}$	(500 MHz, $[\text{D}_6]$ -DMSO) = δ (ppm) 8,07 (d, 1H, Naphthyl, $J = 8,2$ Hz), 7,94 (m, 1H, Naphthyl), 7,86 (d, 1H, Naphthyl, $J = 8,2$ Hz), 7,54 (m, 3H, Naphthyl), 7,46 (m, 1H, Naphthyl), 4,83 (s, 2H, CH_2 -Naphthyl), 4,68 (bs, 1H, OH), 4,04 (m, 1H, Cyclopentan), 3,46 (m, 1H, Cyclopentan), 3,00 (m, 1H, Cyclopentan), 2,32 (m, 1H, Cyclopentan), 1,92 (m, 1H, Cyclopentan), 1,55-1,45 (m, 3H, Cyclopentan überlappt NH_2)		
$^{13}\text{C-NMR}$	(126 MHz, $[\text{D}_6]$ -DMSO) = δ (ppm) 134,95, 133,80, 131,82, 128,89, 128,59, 126,65, 126,61, 126,30, 125,88, 124,59, 78,38, 76,73, 68,89, 58,70, 39,13 (2C)		
IR	3346 cm^{-1} (OH), 2890 cm^{-1} (C-H, CH_2), 1617 cm^{-1} (NH), 1331 cm^{-1} (C=C), 1105 cm^{-1} , 794 cm^{-1} (Aromat), 768 cm^{-1}		
Elementaranalyse	%C ber.:	74,68	%C gef.: 74,32
	%H ber.:	7,44	%H gef.: 7,28
	%N ber.:	5,44	%N gef.: 5,32

Schmelzp. 75 °C

***N*-[(1*R*,2*R*,4*S*)-4-(Benzyloxy)-2-hydroxycyclopentyl]-4-methylpentanamid (124A)**



Herstellung Nach **AAV 9** aus entsprechend substituiertem Harz **71** und 0,02 mmol Templat **VII**.

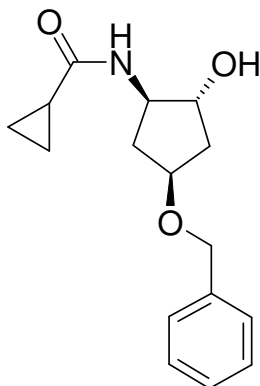
Ausbeute 89%

Reinheit HPLC nach MPLC = 93,49% (254 nm)

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, $[\text{D}_6]$ -DMSO) = δ (ppm) 7,74 (d, 1H, NH, $J = 6,8$ Hz), 7,35-7,25 (m, 5H, Benzyl), 4,83 (d, 1H, OH, $J = 4,6$ Hz), 4,40 (s, 2H, CH_2 -Benzyl), 4,00 (m, 1H, Cyclopentan), 3,91 (m, 1H, Cyclopentan), 3,74 (m, 1H, Cyclopentan), 2,31 (m, 1H, Cyclopentan), 2,05 (t, 2H, CH_2 , $J = 7,6$ Hz), 1,91 (m, 1H, Cyclopentan), 1,71 (m, 1H, Cyclopentan), 1,48 (m, 1H, CH), 1,40 (m, 1H, Cyclopentan), 1,36 (m, 2H, CH_2), 0,85 (d, 6H, CH_3 , $J = 6,4$ Hz)

HR-ESI-MS $[\text{M} + \text{Na}]^+$ ber.: 328,1889 $[\text{M} + \text{H}]^+$ gef.: 328,1899

***N*-[*(1R,2R,4S)*-4-(Benzyloxy)-2-hydroxycyclopentyl]cyclopropanecarboxamid
(124B)**



Herstellung Nach **AAV 9** aus entsprechend substituiertem Harz **71** und 0,02 mmol Templat **VII**.

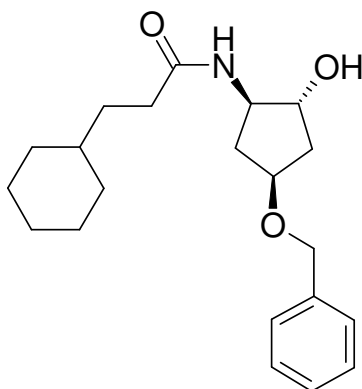
Ausbeute 94%

Reinheit HPLC nach MPLC = 93,31% (254 nm)

¹H-NMR (500 MHz, [D₆]-DMSO) = δ (ppm) 8,05 (d, 1H, NH, *J* = 7,1 Hz), 7,33 (m, 4H, Benzyl), 7,27 (m, 1H, Benzyl), 4,85 (d, 1H, OH, *J* = 4,4 Hz), 4,40 (s, 2H, CH₂-Benzyl), 3,99 (m, 1H, Cyclopentan), 3,94 (m, 1H, Cyclopentan), 3,76 (m, 1H, Cyclopentan), 2,33 (m, 1H, Cyclopentan), 1,93 (m, 1H, Cyclopentan), 1,71 (m, 1H, Cyclopentan), 1,55 (m, 1H, CH), 1,41 (m, 1H, Cyclopentan), 0,63 (m, 4H, Cyclopropan)

HR-ESI-MS [M + Na]⁺ ber.: 298,1419 [M + Na]⁺ gef.: 298,1439

***N*-[*(1R,2R,4S)*-4-(Benzyloxy)-2-hydroxycyclopentyl]-3-cyclohexylpropanamid
(124C)**

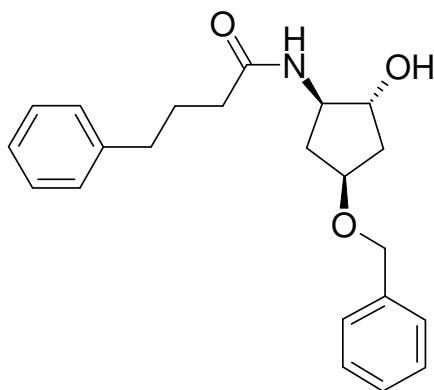


Herstellung Nach **AAV 9** aus entsprechend substituiertem Harz **71** und 0,02 mmol Templat **VII**.

Ausbeute 84%

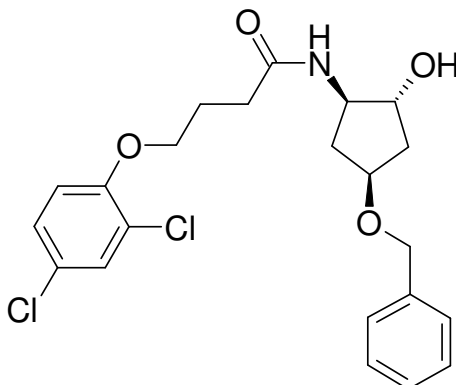
Reinheit HPLC nach MPLC = 95,79% (254 nm)
¹H-NMR (500 MHz, [D₆]-DMSO) = δ (ppm) 7,72 (d, 1H, NH, *J* = 7,3 Hz), 7,32 (m, 4H, Benzyl), 7,26 (m, 1H, Benzyl), 4,82 (d, 1H, OH, *J* = 4,6 Hz), 4,40 (s, 2H, CH₂-Benzyl), 4,00 (m, 1H, Cyclopentan), 3,91 (m, 1H, Cyclopentan), 3,74 (m, 1H, Cyclopentan), 2,31 (m, 1H, Cyclopentan), 2,05 (t, 2H, CH₂, *J* = 7,8 Hz), 1,91 (m, 1H, Cyclopentan), 1,71 (m, 1H, Cyclopentan), 1,64 (m, 4H, Cyclohexan), 1,58 (m, 1H, CH-Cyclohexan), 1,42-1,35 (m, 3H, Cyclopentan überlappt CH₂), 1,14 (m, 4H, Cyclohexan), 0,84 (m, 2H, Cyclohexan)
 HR-ESI-MS [M + H]⁺ ber.: 346,2382 [M + Na]⁺ gef.: 346,2392

***N*-[*(1R,2R,4S)*-4-(Benzyloxy)-2-hydroxycyclopentyl]-4-phenylbutanamid (124D)**



Herstellung Nach **AAV 9** aus entsprechend substituiertem Harz **71** und 0,02 mmol Templat **VII**.
 Ausbeute 97%
 Reinheit HPLC nach MPLC = 95,86% (254 nm)
¹H-NMR (500 MHz, [D₆]-DMSO) = δ (ppm) 7,76 (d, 1H, NH, *J* = 7,1 Hz), 7,34-7,25 (m, 7H, Benzyl überlappt Phenyl) 7,17 (m, 3H, Phenyl), 4,83 (d, 1H, OH, *J* = 4,6 Hz), 4,39 (s, 2H, CH₂-Benzyl), 3,99 (m, 1H, Cyclopentan), 3,92 (m, 1H, Cyclopentan), 3,76 (m, 1H, Cyclopentan), 2,55 (m, 2H, CH₂), 2,32 (m, 1H, Cyclopentan), 2,07 (m, 2H, CH₂), 1,91 (m, 1H, Cyclopentan), 1,78 (m, 2H, CH₂), 1,72 (m, 1H, Cyclopentan), 1,41 (m, 1H, Cyclopentan)
 HR-ESI-MS [M + H]⁺ ber.: 354,2069 [M + H]⁺ gef.: 354,2108

***N*-[(1*R*,2*R*,4*S*)-4-(Benzyloxy)-2-hydroxycyclopentyl]-4-(2,4-dichlorphenoxy)-butanamid (124E)**



Herstellung Nach **AAV 9** aus entsprechend substituiertem Harz **71** und 0,02 mmol Templat **VII**.

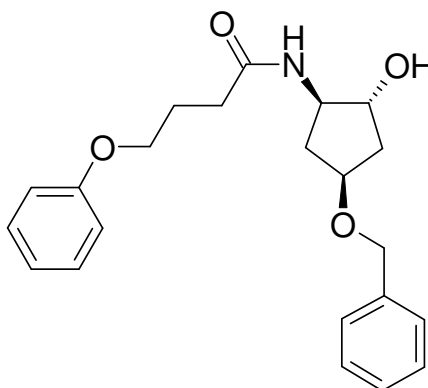
Ausbeute 86%

Reinheit HPLC nach MPLC = 96,85% (254 nm)

¹H-NMR (500 MHz, [D₆]-DMSO) = δ (ppm) 7,84 (d, 1H, NH, *J* = 7,1 Hz), 7,55 (m, 1H, Phenoxy), 7,35-7,29 (m, 5H, Benzyl überlappt Phenoxy), 7,26 (m, 1H, Benzyl), 7,15 (d, 1H, Phenoxy, *J* = 8,9 Hz), 4,83 (d, 1H, OH, *J* = 4,6 Hz), 4,39 (s, 2H, CH₂-Benzyl), 4,05 (t, 2H, CH₂, *J* = 6,3 Hz), 3,99 (m, 2H, Cyclopentan), 3,92 (m, 1H, Cyclopentan), 3,77 (m, 1H, Cyclopentan), 2,32 (m, 1H, Cyclopentan), 2,25 (m, 2H, CH₂), 1,97-1,88 (m, 3H, Cyclopentan überlappt CH₂), 1,71 (m, 1H, Cyclopentan), 1,40 (m, 1H, Cyclopentan)

HR-ESI-MS [M + Na]⁺ ber.: 460,1058 [M + Na]⁺ gef.: 460,1059

***N*-[(1*R*,2*R*,4*S*)-4-(Benzyloxy)-2-hydroxycyclopentyl]-4-phenoxybutanamid (124F)**

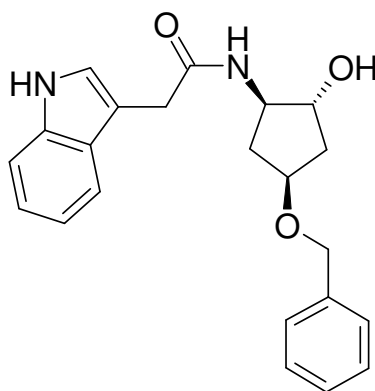


Herstellung Nach **AAV 9** aus entsprechend substituiertem Harz **71** und 0,02 mmol Templat **VII**.

Ausbeute 94%

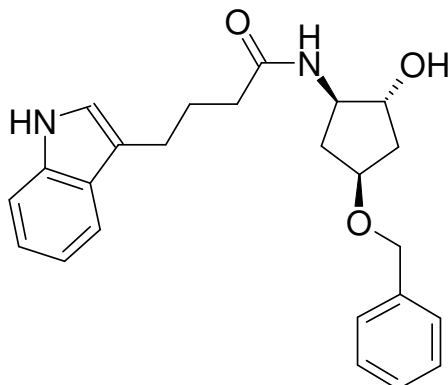
Reinheit HPLC nach MPLC = 98,33% (254 nm)
¹H-NMR (500 MHz, [D₆]-DMSO) = δ (ppm) 7,84 (d, 1H, NH, *J* = 7,3 Hz), 7,34-7,25 (m, 7H, Benzyl überlappt Phenoxy), 6,91 (m, 3H, Phenoxy), 4,84 (d, 1H, OH, *J* = 4,2 Hz), 4,39 (s, 2H, CH₂-Benzyl), 3,99 (m, 1H, Cyclopentan), 3,94 (m, 3H, Cyclopentan überlappt CH₂), 3,77 (m, 1H, Cyclopentan), 2,33 (m, 1H, Cyclopentan), 2,23 (m, 2H, CH₂), 1,91 (m, 3H, Cyclopentan überlappt CH₂), 1,71 (m, 1H, Cyclopentan), 1,40 (m, 1H, Cyclopentan)
 HR-ESI-MS [M + Na]⁺ ber.: 392,1838 [M + Na]⁺ gef.: 392,1864

***N*-[*(1R,2R,4S)*-4-(Benzyloxy)-2-hydroxycyclopentyl]-2-(1*H*-indol-3-yl)acetamid
 (124G)**



Herstellung Nach **AAV 9** aus entsprechend substituiertem Harz **71** und 0,02 mmol Templat **VII**.
 Ausbeute 78%
 Reinheit HPLC nach MPLC = 92,70% (254 nm)
¹H-NMR (500 MHz, [D₆]-DMSO) = δ (ppm) 10,82 (s, 1H, NH-Indol), 7,84 (d, 1H, NH, *J* = 7,3 Hz), 7,53 (d, 1H, Indol, *J* = 7,8 Hz), 7,34-7,26 (m, 6H, Benzyl überlappt Indol), 7,16 (m, 1H, Indol), 7,05 (m, 1H, Indol), 6,95 (m, 1H, Indol), 4,84 (d, 1H, OH, *J* = 4,6 Hz), 4,34 (s, 2H, CH₂-Benzyl), 4,00-3,91 (m, 2H, Cyclopentan), 3,78 (m, 1H, Cyclopentan), 3,49 (s, 2H, CH₂), 2,29 (m, 1H, Cyclopentan), 1,89 (m, 1H, Cyclopentan), 1,70 (m, 1H, Cyclopentan), 1,42 (m, 1H, Cyclopentan)
 HR-ESI-MS [M + Na]⁺ ber.: 387,1684 [M + Na]⁺ gef.: 387,1689

***N*-[(1*R*,2*R*,4*S*)-4-(Benzyloxy)-2-hydroxycyclopentyl]-2-(1*H*-indol-3-yl)butanamid (124H)**



Herstellung Nach **AAV 9** aus entsprechend substituiertem Harz **71** und 0,02 mmol Templat **VII**.

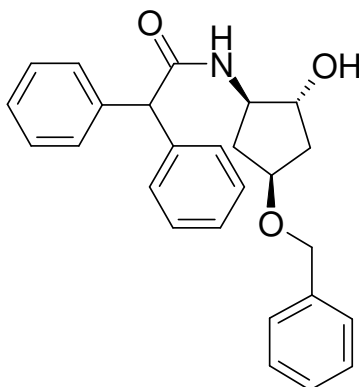
Ausbeute 80%

Reinheit HPLC nach MPLC = 97,82% (254 nm)

¹H-NMR (500 MHz, [D₆]-DMSO) = δ (ppm) 10,72 (s, 1H, NH-Indol), 7,76 (d, 1H, NH, *J* = 7,1 Hz), 7,49 (d, 1H, Indol, *J* = 7,8 Hz), 7,30 (m, 5H, Benzyl überlappt Indol), 7,26 (m, 1H, Benzyl), 7,08 (m, 1H, Indol), 7,04 (t, 1H, Indol, *J* = 7,6 Hz), 6,95 (m, 1H, Indol), 4,84 (d, 1H, OH, *J* = 4,4 Hz), 4,39 (s, 2H, CH₂-Benzyl), 3,99 (m, 1H, Cyclopentan), 3,92 (m, 1H, Cyclopentan), 3,77 (m, 1H, Cyclopentan), 2,66 (t, 2H, CH₂, *J* = 7,6 Hz), 2,33 (m, 1H, Cyclopentan), 2,12 (t, 2H, CH₂, *J* = 7,5 Hz), 1,90 (m, 1H, Cyclopentan), 1,85 (m, 2H, CH₂), 1,71 (m, 1H, Cyclopentan), 1,41 (m, 1H, Cyclopentan)

HR-ESI-MS [M + Na]⁺ ber.: 415,1997 [M + Na]⁺ gef.: 415,1960

***N*-[(1*R*,2*R*,4*S*)-4-(Benzyloxy)-2-hydroxycyclopentyl]-2,2-diphenylacetamid (124I)**



Herstellung Nach **AAV 9** aus entsprechend substituiertem Harz **71** und 0,02 mmol Templat **VII**.

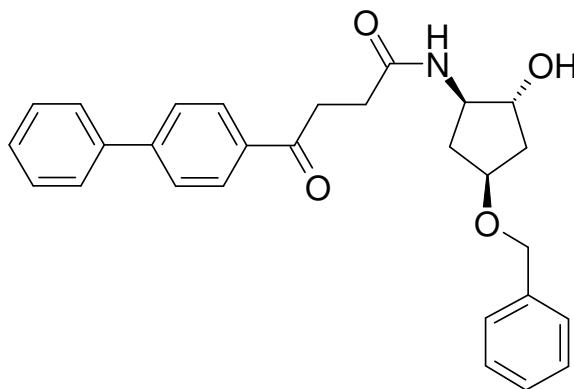
Ausbeute 93%

Reinheit HPLC nach MPLC = 95,04% (254 nm)

¹H-NMR (500 MHz, [D₆]-DMSO) = δ (ppm) 8,26 (d, 1H, NH, *J* = 7,3 Hz), 7,33-7,21 (m, 15H, Diphenyl überlappt Benzyl), 4,94 (s, 1H, CH), 4,84 (d, 1H, OH, *J* = 4,6 Hz), 4,36 (s, 2H, CH₂-Benzyl), 4,00 (m, 1H, Cyclopentan), 3,95 (m, 1H, Cyclopentan), 3,79 (m, 1H, Cyclopentan), 2,34 (m, 1H, Cyclopentan), 1,90 (m, 1H, Cyclopentan), 1,72 (m, 1H, Cyclopentan), 1,40 (m, 2H, Cyclopentan)

HR-ESI-MS [M + Na]⁺ ber.: 424,1889 [M + Na]⁺ gef.: 424,1896

***N*-[*(1R,2R,4S)*-4-(Benzyloxy)-2-hydroxycyclopentyl]-4-(*1,1'*-biphenyl-4-yl)-4-oxobutanamid (124J)**



Herstellung Nach **AAV 9** aus entsprechend substituiertem Harz **71** und 0,02 mmol Templat **VII**.

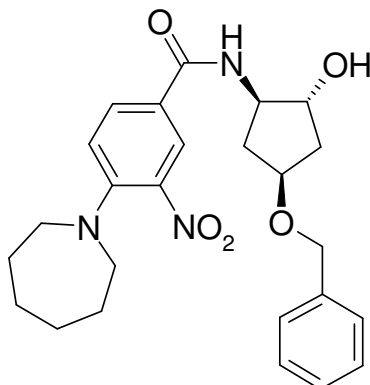
Ausbeute 93%

Reinheit HPLC nach MPLC = 94,90% (254 nm)

¹H-NMR (500 MHz, [D₆]-DMSO) = δ (ppm) 8,05 (d, 2H, Biphenyl, *J* = 8,5 Hz), 7,90 (d, 1H, NH, *J* = 7,6 Hz), 7,83 (d, 2H, Biphenyl, *J* = 8,5 Hz), 7,74 (m, 2H, Biphenyl), 7,51 (m, 2H, Biphenyl), 7,43 (m, 1H, Biphenyl), 7,33 (m, 4H, Benzyl), 7,27 (m, 1H, Benzyl), 4,84 (m, 1H, OH, *J* = 4,6 Hz), 4,41 (s, 2H, CH₂-Benzyl), 4,00 (m, 1H, Cyclopentan), 3,94 (m, 1H, Cyclopentan), 3,75 (m, 1H, Cyclopentan), 3,26 (m, 2H, CH₂), 2,50 (m, 2H, DMSO überlappt CH₂), 2,34 (m, 1H, Cyclopentan), 1,93 (m, 1H, Cyclopentan), 1,74 (m, 1H, Cyclopentan), 1,43 (m, 1H, Cyclopentan)

HR-ESI-MS [M + Na]⁺ ber.: 466,1994 [M + Na]⁺ gef.: 466,1972

4-Azepan-1-yl-*N*-[(1*R*,2*R*,4*S*)-4-(benzyloxy)-2-hydroxycyclopentyl]-3-nitrobenzamid (124K)



Herstellung Nach **AAV 9** aus entsprechend substituiertem Harz **71** und 0,02 mmol Templat **VII**.

Ausbeute 56%

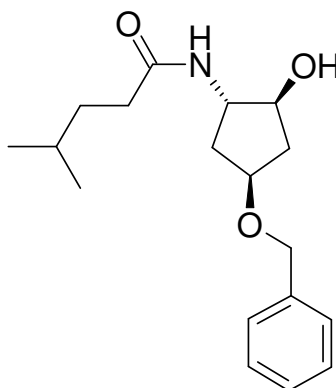
Reinheit HPLC nach MPLC = 78,86% (254 nm)

¹H-NMR (500 MHz, [D₆]-DMSO) = δ (ppm) 8,26 (m, 2H, Phenyl überlappt NH), 7,89 (m, 1H, Phenyl), 7,32 (m, 5H, Benzyl), 7,27 (m, 1H, Benzyl), 7,19 (d, 1H, Phenyl, *J* = 8,9 Hz), 4,87 (d, 1H, OH, *J* = 4,8 Hz), 4,42 (s, 2H, CH₂-Benzyl), 4,11 (m, 1H, Cyclopentan), 4,04 (m, 1H, Cyclopentan), 3,98 (m, 1H, Cyclopentan), 3,27 (m, 4H, Cycloheptan), 2,33 (m, 1H, Cyclopentan), 2,00 (m, 1H, Cyclopentan), 1,76 (m, 5H, Cycloheptan überlappt Cyclopentan), 1,58 (m, 1H, Cyclopentan), 1,49 (m, 4H, Cycloheptan)

HR-ESI-MS [M + H]⁺ ber.: 454,2341

[M + H]⁺ gef.: 454,2356

***N*-[(1*S*,2*S*,4*S*)-4-Benzoyloxy)-2-hydroxycyclopentyl]-4-methylpentanamid (125A)**

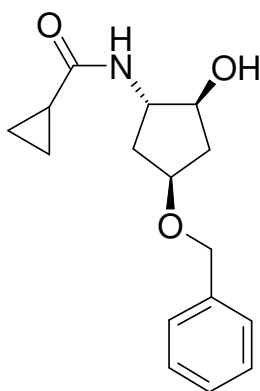


Herstellung Ausgehend vom entsprechend substituiertem Harz **5** und nach Aktivierung **AAV 8**, Zugabe von 0,02 mmol Templat **VIII**.

Ausbeute 87%

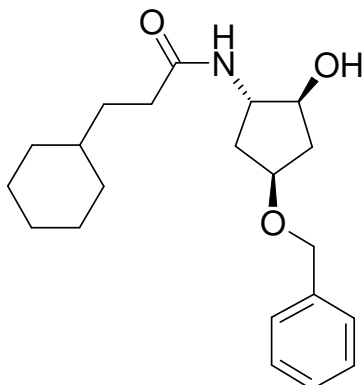
Reinheit HPLC nach MPLC = 94,62% (254 nm)
¹H-NMR (500 MHz, [D₆]-DMSO) = δ (ppm) 7,73 (d, 1H, NH, *J* = 7,1 Hz), 7,35-7,25 (m, 5H, Benzyl), 4,85 (d, 1H, OH, *J* = 4,8 Hz), 4,39 (s, 2H, CH₂-Benzyl), 3,93 (m, 1H, Cyclopentan), 3,89 (m, 1H, Cyclopentan), 3,75 (m, 1H, Cyclopentan), 2,26 (m, 1H, Cyclopentan), 2,05 (t, 2H, CH₂, *J* = 7,8 Hz), 1,98 (m, 1H, Cyclopentan), 1,56 (m, 1H, Cyclopentan), 1,48 (m, 2H, Cyclopentan überlappt CH), 1,38 (m, 2H, CH₂), 0,85 (d, 6H, CH₃, *J* = 6,6 Hz)
 HR-ESI-MS [M + Na]⁺ ber.: 328,1889 [M + Na]⁺ gef.: 328,1903

***N*-[(1*S*,2*S*,4*S*)-4-Benzzyloxy]-2-hydroxycyclopentyl]cyclopropancarboxamid (125B)**



Herstellung Nach **AAV 9** aus entsprechend substituiertem Harz **71** und 0,02 mmol Templat **VIII**.
 Ausbeute 85%
 Reinheit HPLC nach MPLC = 99,06% (254 nm)
¹H-NMR (500 MHz, [D₆]-DMSO) = δ (ppm) 8,01 (d, 1H, NH, *J* = 7,1 Hz), 7,35 (m, 4H, Benzyl), 7,27 (m, 1H, Benzyl), 4,88 (m, 1H, OH), 4,40 (s, 2H, CH₂-Benzyl), 3,93 (m, 2H, Cyclopentan), 3,78 (m, 1H, Cyclopentan), 2,29 (m, 1H, Cyclopentan), 2,00 (m, 1H, Cyclopentan), 1,58 (m, 1H, Cyclopentan), 1,51 (m, 2H, Cyclopentan überlappt CH), 0,63 (m, 4H, Cyclopropan)
 HR-ESI-MS [M + Na]⁺ ber.: 298,1419 [M + Na]⁺ gef.: 298,1436

***N*-[(1*S*,2*S*,4*S*)-4-(Benzyloxy)-2-hydroxycyclopentyl]-3-cyclohexylpropanamid (125C)**



Herstellung Ausgehend vom entsprechend substituiertem Harz **5** und nach Aktivierung **AAV 8**, Zugabe von 0,02 mmol Templat **VIII**.

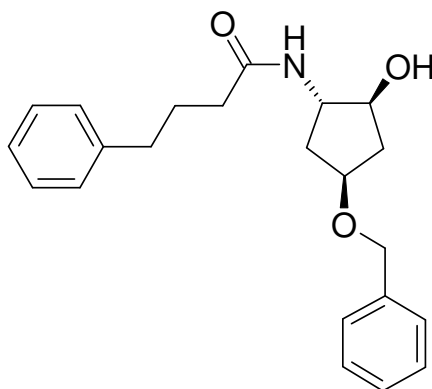
Ausbeute 92%

Reinheit HPLC nach MPLC = 97,62% (254 nm)

¹H-NMR (500 MHz, [D₆]-DMSO) = δ (ppm) 7,71 (d, 1H, NH, *J* = 7,1 Hz), 7,31 (m, 4H, Benzyl), 7,26 (m, 1H, Benzyl), 4,84 (d, 1H, OH, *J* = 4,8 Hz), 4,39 (s, 2H, CH₂-Benzyl), 3,93 (m, 1H, Cyclopentan), 3,89 (m, 1H, Cyclopentan), 3,75 (m, 1H, Cyclopentan), 2,26 (m, 1H, Cyclopentan), 2,04 (t, 2H, CH₂, *J* = 7,8 Hz), 1,98 (m, 1H, Cyclopentan), 1,65 (m, 4H, Cyclohexan), 1,58 (m, 2H, Cyclopentan überlappt CH-Cyclohexan), 1,50 (m, 1H, Cyclopentan), 1,37 (m, 2H, CH₂), 1,14 (m, 4H, Cyclohexan), 0,85 (m, 2H, Cyclohexan)

HR-ESI-MS [M + Na]⁺ ber.: 368,2202 [M + Na]⁺ gef.: 368,2221

***N*-[(1*S*,2*S*,4*S*)-4-(Benzyloxy)-2-hydroxycyclopentyl]-4-phenylbutanamid (125D)**



Herstellung Ausgehend vom entsprechend substituiertem Harz **5** und nach Aktivierung **AAV 8**, Zugabe von 0,02 mmol Templat **VIII**.

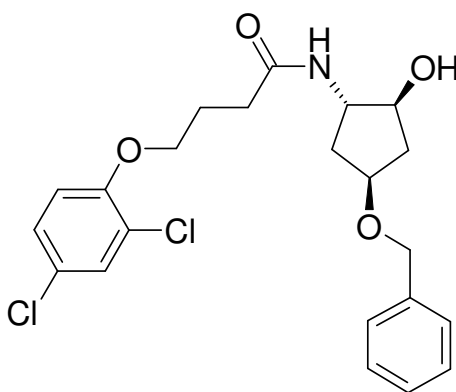
Ausbeute 96%

Reinheit HPLC nach MPLC = 100% (254 nm)

¹H-NMR (500 MHz, [D₆]-DMSO) = δ (ppm) 7,73 (d, 1H, NH, *J* = 7,1 Hz), 7,35-7,26 (m, 7H, Benzyl überlappt Phenyl) 7,17 (m, 3H, Phenyl), 4,85 (d, 1H, OH, *J* = 4,8 Hz), 4,39 (s, 2H, CH₂-Benzyl), 3,92 (m, 2H, Cyclopentan), 3,76 (m, 1H, Cyclopentan), 2,55 (m, 2H, CH₂), 2,26 (m, 1H, Cyclopentan), 2,06 (m, 2H, CH₂), 1,98 (m, 1H, Cyclopentan), 1,78 (m, 2H, CH₂), 1,57 (m, 1H, Cyclopentan), 1,50 (m, 1H, Cyclopentan)

HR-ESI-MS [M + H]⁺ ber.: 354,2069 [M + H]⁺ gef.: 354,2095

***N*-[(1*S*,2*S*,4*S*)-4-(Benzyloxy)-2-hydroxycyclopentyl]-4-(2,4-dichlorphenoxy)-butanamid (125E)**



Herstellung Nach **AAV 9** aus entsprechend substituiertem Harz **71** und 0,02 mmol Templat **VIII**.

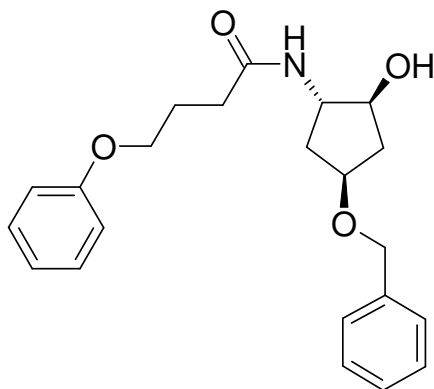
Ausbeute 87%

Reinheit HPLC nach MPLC = 100% (254 nm)

¹H-NMR (500 MHz, [D₆]-DMSO) = δ (ppm) 7,81 (d, 1H, NH, *J* = 7,3 Hz), 7,55 (m, 1H, Phenoxy), 7,32 (m, 5H, Benzyl überlappt Phenoxy), 7,26 (m, 1H, Benzyl), 7,15 (d, 1H, Phenoxy, *J* = 8,9 Hz), 4,85 (d, 1H, OH, *J* = 5,0 Hz), 4,39 (s, 2H, CH₂-Benzyl), 4,06 (t, 2H, CH₂, *J* = 6,4 Hz), 3,93 (m, 2H, Cyclopentan), 3,76 (m, 1H, Cyclopentan), 2,28 (m, 1H, Cyclopentan), 2,25 (m, 2H, CH₂), 1,98 (m, 1H, Cyclopentan), 1,94 (m, 2H, CH₂), 1,57 (m, 1H, Cyclopentan), 1,50 (m, 1H, Cyclopentan)

HR-ESI-MS [M + Na]⁺ ber.: 460,1058 [M + Na]⁺ gef.: 460,1063

***N*-[(1*S*,2*S*,4*S*)-4-(Benzyloxy)-2-hydroxycyclopentyl]-4-phenoxybutanamid (125F)**



Herstellung Nach **AAV 9** aus entsprechend substituiertem Harz **71** und 0,02 mmol Templat **VIII**.

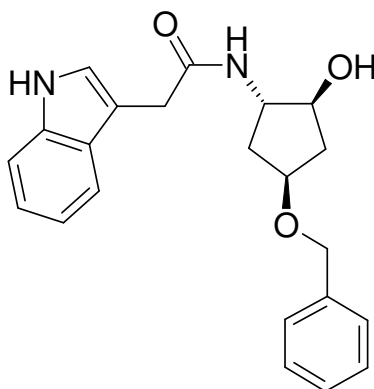
Ausbeute 96%

Reinheit HPLC nach MPLC = 94,94% (254 nm)

¹H-NMR (500 MHz, [D₆]-DMSO) = δ (ppm) 7,81 (d, 1H, NH, *J* = 7,3 Hz), 7,35-7,25 (m, 7H, Benzyl überlappt Phenoxy), 6,91 (m, 3H, Phenoxy), 4,86 (d, 1H, OH, *J* = 4,6 Hz), 4,39 (s, 2H, CH₂-Benzyl), 3,93 (m, 4H, Cyclopentan überlappt CH₂), 3,77 (m, 1H, Cyclopentan), 2,28 (m, 1H, Cyclopentan), 2,23 (m, 2H, CH₂), 1,98 (m, 1H, Cyclopentan), 1,92 (m, 2H, CH₂), 1,57 (m, 1H, Cyclopentan), 1,49 (m, 1H, Cyclopentan)

HR-ESI-MS [M + Na]⁺ ber.: 392,1838 [M + Na]⁺ gef.: 392,1833

***N*-[(1*S*,2*S*,4*S*)-4-(Benzyloxy)-2-hydroxycyclopentyl]-2-(1*H*-indol-3-yl)acetamid (125G)**



Herstellung Ausgehend vom entsprechend substituiertem Harz **5** und nach Aktivierung **AAV 8**, Zugabe von 0,02 mmol Templat **VIII**.

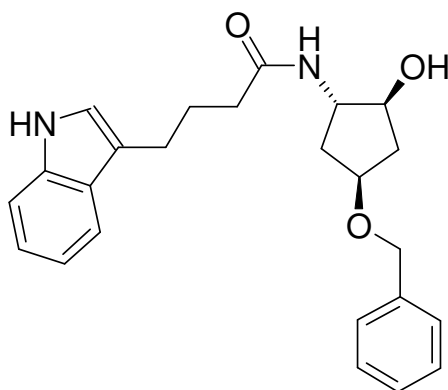
Ausbeute 76%

Reinheit HPLC nach MPLC = 96,55% (254 nm)

¹H-NMR (500 MHz, [D₆]-DMSO) = δ (ppm) 10,81 (s, 1H, NH-Indol), 7,93 (d, 1H, NH, *J* = 7,1 Hz), 7,53 (d, 1H, Indol, *J* = 8,0 Hz), 7,34-7,25 (m, 6H, Benzyl überlappt Indol), 7,16 (m, 1H, Indol), 7,05 (m, 1H, Indol), 6,96 (m, 1H, Indol), 4,86 (d, 1H, OH, *J* = 4,8 Hz), 4,39 (s, 2H, CH₂-Benzyl), 3,94 (m, 2H, Cyclopentan), 3,79 (m, 1H, Cyclopentan), 3,48 (s, 2H, CH₂), 2,28 (m, 1H, Cyclopentan), 1,99 (m, 1H, Cyclopentan), 1,60 (m, 1H, Cyclopentan), 1,51 (m, 1H, Cyclopentan)

HR-ESI-MS [M + Na]⁺ ber.: 387,1685 [M + Na]⁺ gef.: 387,1722

***N*-[*(1S,2S,4S)*-4-(Benzyloxy)-2-hydroxycyclopentyl]-2-(1*H*-indol-3-yl)butanamid (125H)**



Herstellung Nach **AAV 9** aus entsprechend substituiertem Harz **71** und 0,02 mmol Templat **VIII**.

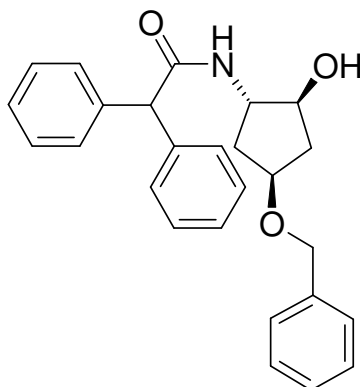
Ausbeute 80%

Reinheit HPLC nach MPLC = 99,84% (254 nm)

¹H-NMR (500 MHz, [D₆]-DMSO) = δ (ppm) 10,72 (s, 1H, NH-Indol), 7,73 (d, 1H, NH, *J* = 7,3 Hz), 7,49 (d, 1H, Indol, *J* = 7,3 Hz), 7,32 (m, 5H, Benzyl überlappt Indol), 7,26 (m, 1H, Benzyl), 7,09 (m, 1H, Indol), 7,04 (m, 1H, Indol), 6,95 (m, 1H, Indol), 4,85 (d, 1H, OH, *J* = 4,8 Hz), 4,39 (s, 2H, CH₂-Benzyl), 3,93 (m, 2H, Cyclopentan), 3,76 (m, 1H, Cyclopentan), 2,67 (t, 2H, CH₂, *J* = 7,4 Hz), 2,26 (m, 1H, Cyclopentan), 2,12 (t, 2H, CH₂, *J* = 7,5 Hz), 1,99 (m, 1H, Cyclopentan), 1,85 (m, 2H, CH₂), 1,58 (m, 1H, Cyclopentan), 1,50 (m, 1H, Cyclopentan)

HR-ESI-MS [M + Na]⁺ ber.: 415,1998 [M + Na]⁺ gef.: 415,2012

***N*-[(1*S*,2*S*,4*S*)-4-(Benzyloxy)-2-hydroxycyclopentyl]-2,2-diphenylacetamid (125I)**



Herstellung Ausgehend vom entsprechend substituiertem Harz **5** und nach Aktivierung **AAV 8**, Zugabe von 0,02 mmol Templat **VIII**.

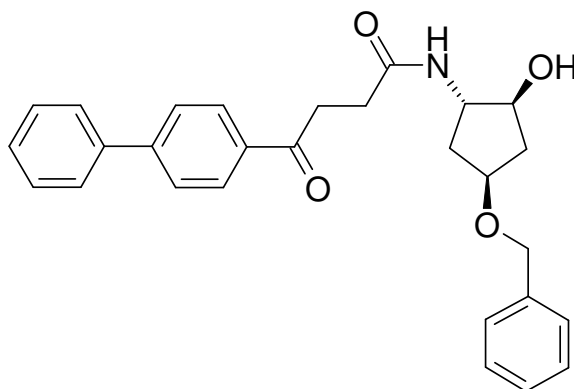
Ausbeute 93%

Reinheit HPLC nach MPLC = 79,24% (254 nm)

¹H-NMR (500 MHz, [D₆]-DMSO) = δ (ppm) 8,28 (d, 1H, NH, *J* = 7,3 Hz), 7,34-7,20 (m, 15H, Diphenyl überlappt Benzyloxy), 4,91 (s, 1H, CH), 4,85 (d, 1H, OH, *J* = 5,0 Hz), 4,39 (s, 2H, CH₂-Benzyloxy), 3,93 (m, 2H, Cyclopentan), 3,79 (m, 1H, Cyclopentan), 2,26 (m, 1H, Cyclopentan), 2,02 (m, 1H, Cyclopentan), 1,57 (m, 1H, Cyclopentan), 1,51 (m, 2H, Cyclopentan)

HR-ESI-MS [M + H]⁺ ber.: 402,2069 [M + H]⁺ gef.: 402,2101

***N*-[(1*S*,2*S*,4*S*)-4-(Benzyloxy)-2-hydroxycyclopentyl]-4-(1,1'-biphenyl-4-yl)-4-oxobutanamid (125J)**



Herstellung Nach **AAV 9** aus entsprechend substituiertem Harz **71** und 0,02 mmol Templat **VIII**.

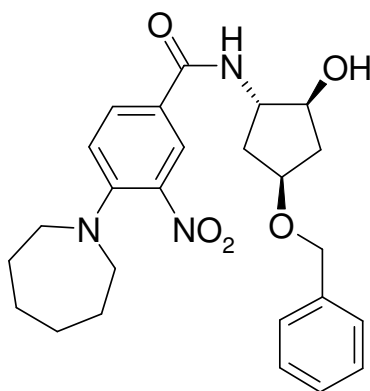
Ausbeute 89%

Reinheit HPLC nach MPLC = 95,66% (254 nm)

¹H-NMR (500 MHz, [D₆]-DMSO) = δ (ppm) 8,05 (d, 2H, Biphenyl, *J* = 8,5 Hz), 7,88 (d, 1H, NH, *J* = 7,1 Hz), 7,83 (d, 2H, Biphenyl, *J* = 6,6 Hz), 7,75 (m, 2H, Biphenyl), 7,51 (m, 2H, Biphenyl), 7,43 (m, 1H, Biphenyl), 7,32 (m, 4H, Benzyl), 7,26 (m, 1H, Benzyl), 4,85 (m, 1H, OH, *J* = 4,6 Hz), 4,40 (s, 2H, CH₂-Benzyl), 3,93 (m, 2H, Cyclopentan), 3,79 (m, 1H, Cyclopentan), 3,26 (m, 2H, CH₂), 2,50 (m, 2H, DMSO überlappt CH₂), 2,28 (m, 1H, Cyclopentan), 1,99 (m, 1H, Cyclopentan), 1,61 (m, 1H, Cyclopentan), 1,51 (m, 1H, Cyclopentan)

HR-ESI-MS [M + Na]⁺ ber.: 466,1994 [M + Na]⁺ gef.: 466,2001

4-Azepan-1-yl-N-[(1*R*,2*R*,4*S*)-4-(benzyloxy)-2-hydroxycyclopentyl]-3-nitrobenzamid (125K)



Herstellung Nach **AAV 9** aus entsprechend substituiertem Harz **71** und 0,02 mmol Templat **VIII**.

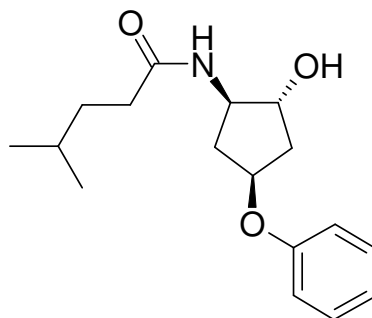
Ausbeute 60%

Reinheit HPLC nach MPLC = 100% (254 nm)

¹H-NMR (500 MHz, [D₆]-DMSO) = δ (ppm) 8,26 (m, 2H, Phenyl überlappt NH), 7,91 (dd, 1H, Phenyl, *J* = 2,3/9,2 Hz), 7,34 (m, 4H, Benzyl), 7,27 (m, 1H, Benzyl), 7,21 (d, 1H, Phenyl, *J* = 9,2 Hz), 4,89 (d, 1H, OH, *J* = 5,3 Hz), 4,42 (s, 2H, CH₂-Benzyl), 4,16 (m, 1H, Cyclopentan), 3,97 (m, 2H, Cyclopentan), 3,27 (m, 4H, Cycloheptan), 2,33 (m, 1H, Cyclopentan), 2,06 (m, 1H, Cyclopentan), 1,76 (m, 4H, Cycloheptan), 1,70 (m, 1H, Cyclopentan), 1,55 (m, 1H, Cyclopentan), 1,49 (m, 4H, Cycloheptan)

HR-ESI-MS [M + H]⁺ ber.: 454,2342 [M + H]⁺ gef.: 454,2325

***N*-[(1*R*,2*R*,4*S*)-2-Hydroxy-4-phenoxy-cyclopentyl]-4-methylpentanamid (126A)**



Herstellung Nach **AAV 9** aus entsprechend substituiertem Harz **71** und 0,02 mmol Templat **IX**.

Ausbeute 91%

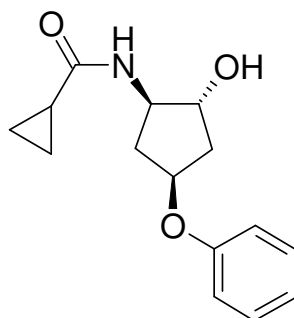
Reinheit HPLC nach MPLC = 75,64% (254 nm)

¹H-NMR (500 MHz, [D₆]-DMSO) = δ (ppm) 7,81 (d, 1H, NH, *J* = 6,6 Hz), 7,26 (m, 2H, Phenyl), 6,88 (m, 3H, Phenyl), 4,95 (d, 1H, OH, *J* = 4,4 Hz), 4,78 (m, 1H, Cyclopentan), 4,00 (m, 1H, Cyclopentan), 3,82 (m, 1H, Cyclopentan), 2,55 (m, 1H, Cyclopentan), 2,06 (m, 2H, CH₂), 1,97 (m, 1H, Cyclopentan), 1,93 (m, 1H, Cyclopentan), 1,46 (m, 2H, Cyclopentan überlappt CH), 1,38 (m, 2H, CH₂), 0,85 (d, 6H, CH₃, *J* = 6,6 Hz)

HR-ESI-MS [M + H]⁺ ber.: 292,1913

[M + H]⁺ gef.: 292,1913

***N*-[(1*R*,2*R*,4*S*)-2-Hydroxy-4-phenoxy-cyclopentyl]cyclopropan-carboxamid (126B)**



Herstellung Nach **AAV 9** aus entsprechend substituiertem Harz **71** und 0,02 mmol Templat **IX**.

Ausbeute 88%

Reinheit HPLC nach MPLC = 97,83% (254 nm)

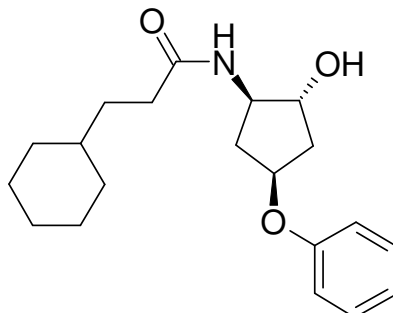
¹H-NMR (500 MHz, [D₆]-DMSO) = δ (ppm) 8,12 (d, 1H, NH, *J* = 7,3 Hz), 7,26 (m, 2H, Phenyl), 6,87 (m, 3H, Phenyl), 4,99 (d, 1H, OH, *J* = 4,6 Hz), 4,77 (m, 1H, Cyclopentan), 4,02 (m, 1H, Cyclopentan), 3,85 (m, 1H, Cyclopentan), 2,56 (m, 1H, Cyclopentan), 1,98 (m, 1H, Cyclopentan), 1,91 (m, 1H, Cyclopentan), 1,56 (m, 1H, CH), 1,48 (m, 1H, Cyclopentan), 0,63 (m, 4H, Cyclopropan)

HR-ESI-MS

[M + Na]⁺ ber.: 284,1263

[M + Na]⁺ gef.: 284,1299

***N*-[*(1R,2R,4S)*-2-Hydroxy-4-phenoxy-4-cyclopentyl]-3-cyclohexylpropanamid (126C)**



Herstellung Nach **AAV 9** aus entsprechend substituiertem Harz **71** und 0,02 mmol Templat **IX**.

Ausbeute 91%

Reinheit HPLC nach MPLC = 89,93% (254 nm)

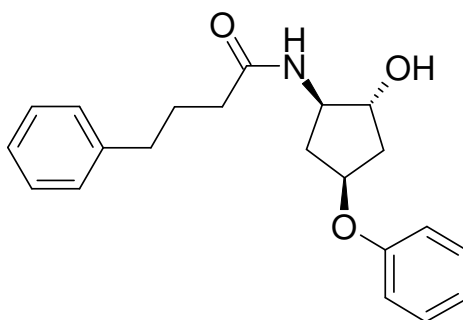
¹H-NMR (500 MHz, [D₆]-DMSO) = δ (ppm) 7,79 (d, 1H, NH, *J* = 7,1 Hz), 7,26 (m, 2H, Phenyl), 6,88 (m, 3H, Phenyl), 4,95 (d, 1H, OH, *J* = 3,9 Hz), 4,78 (m, 1H, Cyclopentan), 4,00 (m, 1H, Cyclopentan), 3,82 (m, 1H, Cyclopentan), 2,54 (m, 1H, Cyclopentan), 2,06 (m, 2H, CH₂), 1,96 (m, 1H, Cyclopentan), 1,93 (m, 1H, Cyclopentan), 1,64 (m, 5H, Cyclohexan überlappt CH-Cyclohexan), 1,46 (m, 1H, Cyclopentan), 1,37 (m, 2H, CH₂), 1,14 (m, 4H, Cyclohexan), 0,84 (m, 2H, Cyclohexan)

HR-ESI-MS

[M + H]⁺ ber.: 332,2226

[M + H]⁺ gef.: 332,2222

***N*-[*(1R,2R,4S)*-2-Hydroxy-4-phenoxy-4-cyclopentyl]-4-phenylbutanamid (126AD)**



Herstellung Nach **AAV 9** aus entsprechend substituiertem Harz **71** und 0,02 mmol Templat **IX**.

Ausbeute 97%

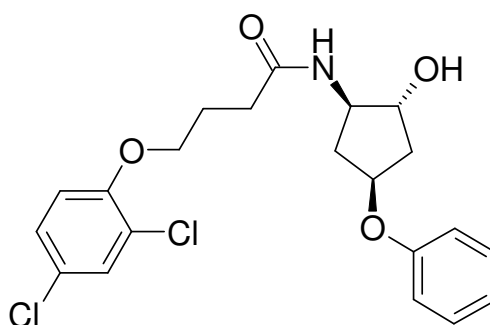
Reinheit HPLC nach MPLC = 97,54% (254 nm)

¹H-NMR (500 MHz, [D₆]-DMSO) = δ (ppm) 7,83 (d, 1H, NH, *J* = 7,1 Hz), 7,25 (m, 4H, Phenyl überlappt Phenyl), 7,16 (m, 3H, Phenyl), 6,88 (m, 3H,

Phenyl), 4,95 (d, 1H, OH, $J = 4,6$ Hz), 4,78 (m, 1H, Cyclopentan), 4,00 (m, 1H, Cyclopentan), 3,84 (m, 1H, Cyclopentan), 2,54 (m, 3H, CH₂ überlappt Cyclopentan), 2,08 (t, 2H, CH₂, $J = 7,5$ Hz), 1,97 (m, 1H, Cyclopentan), 1,91 (m, 1H, Cyclopentan), 1,78 (m, 2H, CH₂), 1,48 (m, 1H, Cyclopentan)

HR-ESI-MS [M + Na]⁺ ber.: 362,1732 [M + Na]⁺ gef.: 362,1753

***N*-[(1*R*,2*R*,4*S*)-2-Hydroxy-4-phenoxy-cyclopentyl]-4-(2,4-dichlorphenoxy)butan-
amid (126E)**



Herstellung Nach **AAV 9** aus entsprechend substituiertem Harz **71** und 0,02 mmol Templat **IX**.

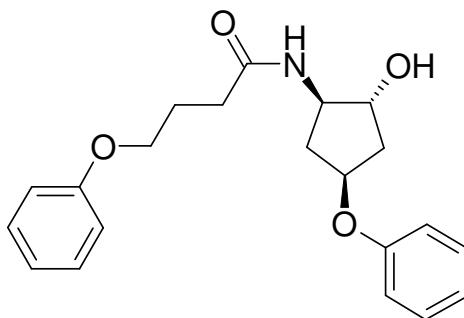
Ausbeute 94%

Reinheit HPLC nach MPLC = 96,51% (254 nm)

¹H-NMR (500 MHz, [D₆]-DMSO) = δ (ppm) 7,90 (d, 1H, NH, $J = 7,3$ Hz), 7,54 (d, 1H, Phenoxy, $J = 2,5$ Hz), 7,34 (dd, 1H, Phenoxy, $J = 2,5/8,7$), 7,25 (m, 2H, Phenyl), 7,15 (d, 1H, Phenoxy, $J = 8,9$ Hz), 6,86 (m, 3H, Phenyl), 4,96 (d, 1H, OH, $J = 4,6$ Hz), 4,78 (m, 1H, Cyclopentan), 4,05 (t, 2H, CH₂, $J = 6,4$ Hz), 4,01 (m, 1H, Cyclopentan), 3,85 (m, 1H, Cyclopentan), 2,54 (m, 1H, Cyclopentan), 2,26 (m, 2H, CH₂), 1,98 (m, 1H, Cyclopentan), 1,93 (m, 3H, CH₂ überlappt CH-Cyclopentan), 1,48 (m, 1H, Cyclopentan)

HR-ESI-MS [M + Na]⁺ ber.: 446,0902 [M + Na]⁺ gef.: 446,0924

***N*-[(1*R*,2*R*,4*S*)-2-Hydroxy-4-phenoxy-cyclopentyl]-4-phenoxybutanamid (126F)**



Herstellung Nach **AAV 9** aus entsprechend substituiertem Harz **71** und 0,02 mmol Templat **IX**.

Ausbeute 98%

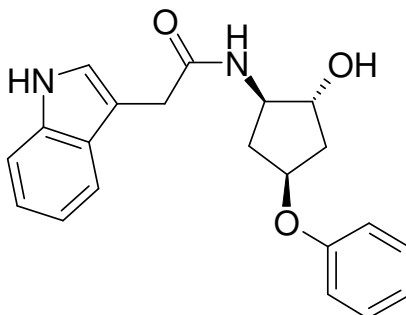
Reinheit HPLC nach MPLC = 98,00% (254 nm)

¹H-NMR (500 MHz, [D₆]-DMSO) = δ (ppm) 7,89 (d, 1H, NH, *J* = 7,6 Hz), 7,25 (m, 4H, Phenyl überlappt Phenoxy), 6,90 (m, 3H, Phenoxy), 6,86 (m, 3H, Phenyl), 4,96 (d, 1H, OH, *J* = 3,9 Hz), 4,78 (m, 1H, Cyclopentan), 4,01 (m, 1H, Cyclopentan), 3,94 (t, 2H, CH₂, *J* = 6,4 Hz), 3,85 (m, 1H, Cyclopentan), 2,56 (m, 1H, Cyclopentan), 2,24 (m, 2H, CH₂), 1,97 (m, 1H, Cyclopentan), 1,92 (m, 3H, CH₂ überlappt Cyclopentan), 1,48 (m, 1H, Cyclopentan)

HR-ESI-MS [M + H]⁺ ber.: 356,1861

[M + H]⁺ gef.: 356,1835

***N*-[(1*R*,2*R*,4*S*)-2-Hydroxy-4-phenoxy-cyclopentyl]-2-(1*H*-indol-3-yl)acetamid (126G)**



Herstellung Nach **AAV 9** aus entsprechend substituiertem Harz **71** und 0,02 mmol Templat **IX**.

Ausbeute 87%

Reinheit HPLC nach MPLC = 98,21% (254 nm)

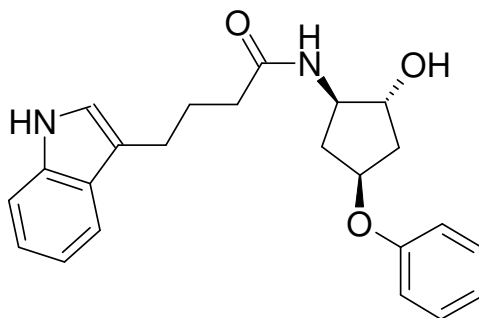
¹H-NMR (500 MHz, [D₆]-DMSO) = δ (ppm) 10,83 (s, 1H, NH-Indol), 7,85 (d, 1H, NH, *J* = 7,1 Hz), 7,52 (d, 1H, Indol, *J* = 8,0 Hz), 7,33 (d, 1H, Indol, *J* = 8,0 Hz), 7,24 (m, 2H, Phenyl), 7,17 (m, 1H, Indol), 7,04 (m, 1H, Indol), 6,94-6,87 (m, 2H, Indol überlappt Phenyl), 6,78 (m, 2H, Phenyl), 4,97

(d, 1H, OH, $J = 4,6$ Hz), 4,78 (m, 1H, Cyclopentan), 4,02 (m, 1H, Cyclopentan), 3,87 (m, 1H, Cyclopentan), 3,50 (s, 2H, CH₂), 2,52 (m, 1H, Cyclopentan), 1,94 (m, 2H, Cyclopentan), 1,49 (m, 1H, Cyclopentan)

HR-ESI-MS [M + H]⁺ ber.: 351,1709

[M + H]⁺ gef.: 351,1719

***N*-[(1*R*,2*R*,4*S*)-2-Hydroxy-4-phenoxy-cyclopentyl]-2-(1*H*-indol-3-yl)butanamid (126H)**



Herstellung Nach **AAV 9** aus entsprechend substituiertem Harz **71** und 0,02 mmol Templat **IX**.

Ausbeute 79%

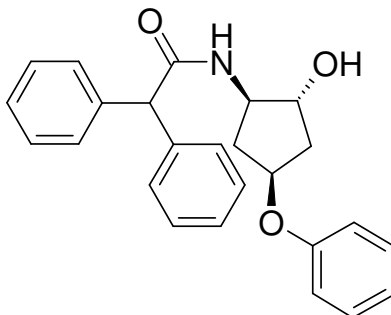
Reinheit HPLC nach MPLC = 90,60% (254 nm)

¹H-NMR (500 MHz, [D₆]-DMSO) = δ (ppm) 10,72 (s, 1H, NH-Indol), 7,82 (d, 1H, NH, $J = 7,1$ Hz), 7,48 (d, 1H, Indol, $J = 8,0$ Hz), 7,32 (d, 1H, Indol, $J = 8,0$ Hz), 7,25 (m, 2H, Phenyl), 7,08 (m, 1H, Indol), 7,04 (m, 1H, Indol), 6,94 (m, 1H, Indol), 6,87 (m, 3H, Phenyl), 4,96 (d, 1H, OH, $J = 4,1$ Hz), 4,78 (m, 1H, Cyclopentan), 4,01 (m, 1H, Cyclopentan), 3,85 (m, 1H, Cyclopentan), 2,65 (t, 2H, CH₂, $J = 7,4$ Hz), 2,55 (m, 1H, Cyclopentan), 2,14 (t, 2H, CH₂, $J = 7,3$ Hz), 1,98 (m, 1H, Cyclopentan), 1,92 (m, 1H, Cyclopentan), 1,85 (m, 2H, CH₂), 1,49 (m, 1H, Cyclopentan)

HR-ESI-MS [M + H]⁺ ber.: 379,2022

[M + H]⁺ gef.: 379,2052

***N*-[(1*R*,2*R*,4*S*)-2-Hydroxy-4-phenoxy-cyclopentyl]-2,2-diphenylacetamid (126I)**



Herstellung Nach **AAV 9** aus entsprechend substituiertem Harz **71** und 0,02 mmol Templat **IX**.

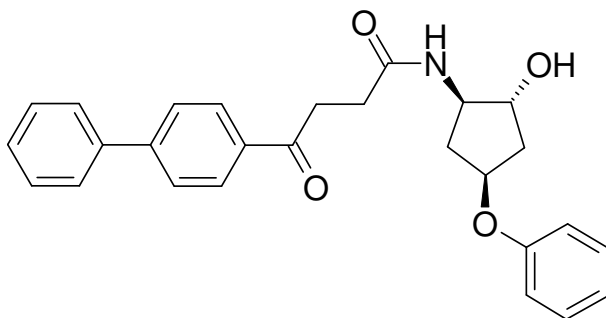
Ausbeute 89%

Reinheit HPLC nach MPLC = 96,83% (254 nm)

¹H-NMR (500 MHz, [D₆]-DMSO) = δ (ppm) 8,31 (d, 1H, NH, *J* = 7,3 Hz), 7,26 (m, 12H, Diphenyl überlappt Phenyl), 6,88 (m, 3H, Phenyl), 4,96 (m, 2H, CH überlappt OH), 4,78 (m, 1H, Cyclopentan), 4,04 (m, 1H, Cyclopentan), 3,87 (m, 1H, Cyclopentan), 2,55 (m, 1H, Cyclopentan), 1,98 (m, 1H, Cyclopentan), 1,92 (m, 1H, Cyclopentan), 1,47 (m, 1H, Cyclopentan)

HR-ESI-MS [M + H]⁺ ber.: 388,1913 [M + H]⁺ gef.: 388,1929

***N*-[(1*R*,2*R*,4*S*)-2-Hydroxy-4-phenoxy-4-oxobutan-1-yl]-4-(1,1'-biphenyl-4-yl)-4-oxobutanamid (126J)**



Herstellung Nach **AAV 9** aus entsprechend substituiertem Harz **71** und 0,02 mmol Templat **IX**.

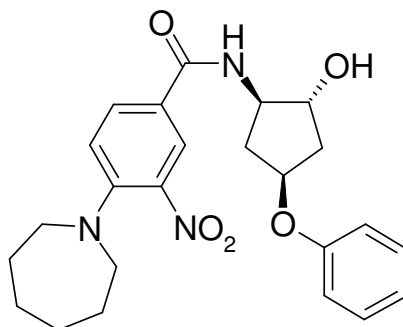
Ausbeute 84%

Reinheit HPLC nach MPLC = 86,78% (254 nm)

¹H-NMR (500 MHz, [D₆]-DMSO) = δ (ppm) 8,04 (d, 2H, Biphenyl, *J* = 8,3 Hz), 7,97 (d, 1H, NH, *J* = 7,1 Hz), 7,82 (d, 2H, Biphenyl, *J* = 8,3 Hz), 7,74 (d, 2H, Biphenyl, *J* = 7,8 Hz), 7,51 (m, 2H, Biphenyl), 7,43 (m, 1H, Biphenyl), 7,26 (m, 2H, Phenyl), 6,88 (m, 3H, Phenyl), 4,97 (d, 1H, OH, *J* = 4,4 Hz), 4,79 (m, 1H, Cyclopentan), 4,03 (m, 1H, Cyclopentan), 3,84 (m, 1H, Cyclopentan), 3,26 (m, 2H, CH₂), 2,56 (m, 1H, Cyclopentan), 2,52 (m, 2H, DMSO überlappt CH₂), 1,99 (m, 1H, Cyclopentan), 1,92 (m, 1H, Cyclopentan), 1,50 (m, 1H, Cyclopentan)

HR-ESI-MS [M + H]⁺ ber.: 430,2018 [M + H]⁺ gef.: 430,1993

**4-Azepan-1-yl-N-[(1*R*,2*R*,4*S*)-2-hydroxy-4-phenoxy-cyclopentyl]-3-nitrobenzamid
(126K)**



Herstellung Nach **AAV 9** aus entsprechend substituiertem Harz **71** und 0,02 mmol Templat **IX**.

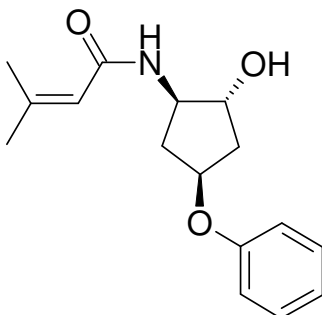
Ausbeute 58%

Reinheit HPLC nach MPLC = 88,07% (254 nm)

¹H-NMR (500 MHz, [D₆]-DMSO) = δ (ppm) 8,34 (d, 1H, Phenyl, *J* = 7,3 Hz), 8,27 (m, 1H, NH), 7,92 (m, 1H, Phenyl), 7,26 (m, 2H, Phenyl), 7,21 (d, 1H, Phenyl, *J* = 9,2 Hz), 6,88 (m, 3H, Phenyl), 4,99 (d, 1H, OH, *J* = 4,8 Hz), 4,81 (m, 1H, Cyclopentan), 4,19 (m, 1H, Cyclopentan), 4,07 (m, 1H, Cyclopentan), 3,26 (m, 4H, Cycloheptan), 2,62 (m, 1H, Cyclopentan), 2,04 (m, 1H, Cyclopentan), 1,96 (m, 1H, Cyclopentan), 1,76 (m, 4H, Cycloheptan), 1,64 (m, 1H, Cyclopentan), 1,49 (m, 4H, Cycloheptan)

HR-ESI-MS [M + Na]⁺ ber.: 462,2004 [M + Na]⁺ gef.: 462,2005

N-[(1*R*,2*R*,4*S*)-2-Hydroxy-4-phenoxy-cyclopentyl]-3-methylbut-2-enamid



Herstellung Nach **AAV 9** aus entsprechend substituiertem Harz **71** und 0,02 mmol Templat **IX**.

Ausbeute 72%

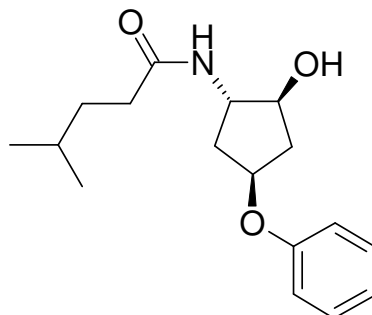
Reinheit HPLC nach MPLC = 87,99% (254 nm)

¹H-NMR (500 MHz, [D₆]-DMSO) = δ (ppm) 7,77 (d, 1H, NH, *J* = 7,1 Hz), 7,26 (m, 2H, Phenyl), 6,87 (m, 3H, Phenyl), 5,66 (s, 1H, Acryl-CH), 4,98 (d, 1H, OH, *J* = 4,6 Hz), 4,79 (m, 1H, Cyclopentan), 4,01 (m, 1H, Cyclopentan), 3,87 (m, 1H, Cyclopentan), 2,57 (m, 1H, Cyclopentan), 2,06 (s, 3H,

Methyl), 1,97 (m, 1H, Cyclopentan), 1,91 (m, 1H, Cyclopentan), 1,77 (s, 3H, Methyl), 1,48 (m, 1H, Cyclopentan)

HR-ESI-MS [M + H]⁺ ber.: 276,1599 [M + H]⁺ gef.: 276,1619

***N*-[*(1S,2S,4S)*-2-Hydroxy-4-phenoxy-cyclopentyl]-4-methylpentanamid (127A)**



Herstellung Nach **AAV 9** aus entsprechend substituiertem Harz **71** und 0,02 mmol Templat **X**.

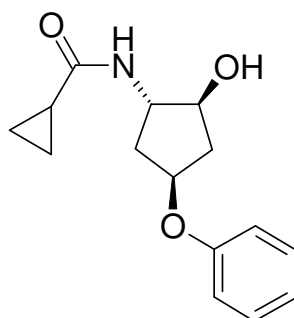
Ausbeute 87%

Reinheit HPLC nach MPLC = 96,68% (254 nm)

¹H-NMR (500 MHz, [D₆]-DMSO) = δ (ppm) 7,78 (d, 1H, NH, *J* = 7,1 Hz), 7,26 (m, 2H, Phenyl), 6,88 (m, 3H, Phenyl), 4,94 (d, 1H, OH, *J* = 4,8 Hz), 4,74 (m, 1H, Cyclopentan), 3,96 (m, 1H, Cyclopentan), 3,85 (m, 1H, Cyclopentan), 2,47 (m, 1H, Cyclopentan), 2,06 (t, 2H, CH₂, *J* = 7,8 Hz), 2,02 (m, 1H, Cyclopentan), 1,77 (m, 1H, Cyclopentan), 1,54 (m, 1H, Cyclopentan), 1,48 (m, 1H, CH), 1,39 (m, 2H, CH₂), 0,85 (d, 6H, CH₃, *J* = 6,6 Hz)

HR-ESI-MS [M + Na]⁺ ber.: 314,1732 [M + Na]⁺ gef.: 314,1734

***N*-[*(1S,2S,4S)*-2-Hydroxy-4-phenoxy-cyclopentyl]-cyclopropancarboxamid (127B)**



Herstellung Nach **AAV 9** aus entsprechend substituiertem Harz **71** und 0,02 mmol Templat **X**.

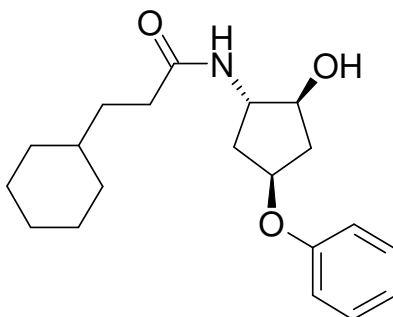
Ausbeute 91%

Reinheit HPLC nach MPLC = 100% (254 nm)

¹H-NMR (500 MHz, [D₆]-DMSO) = δ (ppm) 8,07 (d, 1H, NH, *J* = 6,8 Hz), 7,26 (m, 2H, Phenyl), 6,88 (m, 3H, Phenyl), 4,97 (d, 1H, OH, *J* = 4,4 Hz), 4,74 (m, 1H, Cyclopentan), 3,99 (m, 1H, Cyclopentan), 3,87 (m, 1H, Cyclopentan), 2,48 (m, 1H, Cyclopentan), 2,05 (m, 1H, Cyclopentan), 1,79 (m, 1H, Cyclopentan), 1,54 (m, 2H, Cyclopentan überlappt CH), 0,64 (m, 4H, Cyclopropan)

HR-ESI-MS [M + Na]⁺ ber.: 284,1263 [M + Na]⁺ gef.: 284,1266

***N*-[(1*S*,2*S*,4*S*)-2-Hydroxy-4-phenoxy-cyclopentyl]-3-cyclohexylpropanamid (127C)**



Herstellung Nach **AAV 9** aus entsprechend substituiertem Harz **71** und 0,02 mmol Templat **X**.

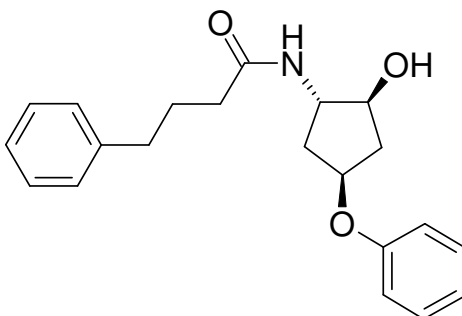
Ausbeute 85%

Reinheit HPLC nach MPLC = 100% (254 nm)

¹H-NMR (500 MHz, [D₆]-DMSO) = δ (ppm) 7,77 (d, 1H, NH, *J* = 7,3 Hz), 7,26 (m, 2H, Phenyl), 6,88 (m, 3H, Phenyl), 4,93 (d, 1H, OH, *J* = 4,8 Hz), 4,74 (m, 1H, Cyclopentan), 3,96 (m, 1H, Cyclopentan), 3,84 (m, 1H, Cyclopentan), 2,47 (m, 1H, Cyclopentan), 2,06 -2,02 (m, 3H, CH₂ überlappt CH-Cyclopentan), 1,77 (m, 1H, Cyclopentan), 1,65 (m, 5H, Cyclohexan überlappt CH-Cyclohexan), 1,55 (m, 1H, Cyclopentan), 1,39 (m, 2H, CH₂), 1,16 (m, 4H, Cyclohexan), 0,86 (m, 2H, Cyclohexan)

HR-ESI-MS [M + Na]⁺ ber.: 354,2045 [M + Na]⁺ gef.: 354,2039

***N*-[(1*S*,2*S*,4*S*)-2-Hydroxy-4-phenoxy-cyclopentyl]-4-phenylbutanamid (127D)**



Herstellung Nach **AAV 9** aus entsprechend substituiertem Harz **71** und 0,02 mmol Templat **X**.

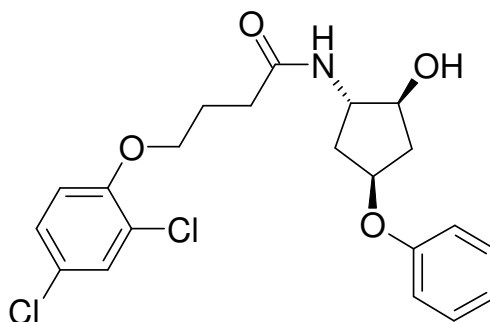
Ausbeute 93%

Reinheit HPLC nach MPLC = 100% (254 nm)

¹H-NMR (500 MHz, [D₆]-DMSO) = δ (ppm) 7,80 (d, 1H, NH, *J* = 7,1 Hz), 7,26 (m, 4H, Phenyl überlappt Phenyl), 7,17 (m, 3H, Phenyl), 6,88 (m, 3H, Phenyl), 4,95 (m, 1H, OH), 4,74 (m, 1H, Cyclopentan), 3,98 (m, 1H, Cyclopentan), 3,84 (m, 1H, Cyclopentan), 2,56 (m, 2H, CH₂), 2,47 (m, 1H, Cyclopentan), 2,08 (m, 2H, CH₂), 2,03 (m, 1H, Cyclopentan), 1,79 (m, 3H, Cyclopentan überlappt CH₂), 1,55 (m, 1H, Cyclopentan)

HR-ESI-MS [M + Na]⁺ ber.: 362,1732 [M + Na]⁺ gef.: 362,1729

***N*-[*(1S,2S,4S)*-2-Hydroxy-4-phenoxy-4-cyclopentyl]-4-(2,4-dichlorphenoxy)butan-
amid (127E)**



Herstellung Nach **AAV 9** aus entsprechend substituiertem Harz **71** und 0,02 mmol Templat **X**.

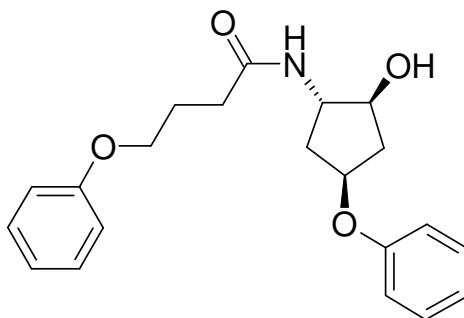
Ausbeute 86%

Reinheit HPLC nach MPLC = 100% (254 nm)

¹H-NMR (500 MHz, [D₆]-DMSO) = δ (ppm) 7,87 (d, 1H, NH, *J* = 7,3 Hz), 7,55 (d, 1H, Phenoxy, *J* = 2,5 Hz), 7,35 (dd, 1H, Phenoxy, *J* = 2,5/8,7), 7,26 (m, 2H, Phenyl), 7,16 (d, 1H, Phenoxy, *J* = 8,9 Hz), 6,88 (m, 3H, Phenyl), 4,94 (bs, 1H, OH), 4,73 (m, 1H, Cyclopentan), 4,06 (t, 2H, CH₂, *J* = 6,3 Hz), 3,99 (m, 1H, Cyclopentan), 3,85 (m, 1H, Cyclopentan), 2,47 (m, 1H, Cyclopentan), 2,27 (m, 2H, CH₂), 2,03 (m, 1H, Cyclopentan), 1,95 (m, 2H, CH₂), 1,77 (m, 1H, Cyclopentan), 1,55 (m, 1H, Cyclopentan)

HR-ESI-MS [M + Na]⁺ ber.: 446,0902 [M + Na]⁺ gef.: 446,0878

***N*-[(1*S*,2*S*,4*S*)-2-Hydroxy-4-phenoxy-cyclopentyl]-4-phenoxybutanamid (127F)**



Herstellung Nach **AAV 9** aus entsprechend substituiertem Harz **71** und 0,02 mmol Templat **X**.

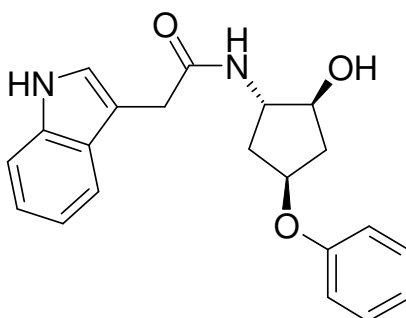
Ausbeute 91%

Reinheit HPLC nach MPLC = 98,97% (254 nm)

¹H-NMR (500 MHz, [D₆]-DMSO) = δ (ppm) 7,86 (d, 1H, NH, *J* = 7,1 Hz), 7,26 (m, 4H, Phenyl überlappt Phenoxy), 6,91 (m, 4H, Phenoxy überlappt Phenyl), 6,86 (m, 2H, Phenyl), 4,94 (d, 1H, OH, *J* = 4,8 Hz), 4,73 (m, 1H, Cyclopentan), 3,99 (m, 1H, Cyclopentan), 3,95 (t, 2H, CH₂, *J* = 6,4 Hz), 3,86 (m, 1H, Cyclopentan), 2,46 (m, 1H, Cyclopentan), 2,25 (m, 2H, CH₂), 2,03 (m, 1H, Cyclopentan), 1,93 (m, 2H, CH₂), 1,77 (m, 1H, Cyclopentan), 1,55 (m, 1H, Cyclopentan)

HR-ESI-MS [M + H]⁺ ber.: 356,1862 [M + H]⁺ gef.: 356,1895

***N*-[(1*S*,2*S*,4*S*)-2-Hydroxy-4-phenoxy-cyclopentyl]-2-(1*H*-indol-3-yl)acetamid (127G)**



Herstellung Nach **AAV 9** aus entsprechend substituiertem Harz **71** und 0,02 mmol Templat **X**.

Ausbeute 83%

Reinheit HPLC nach MPLC = 86,44% (254 nm)

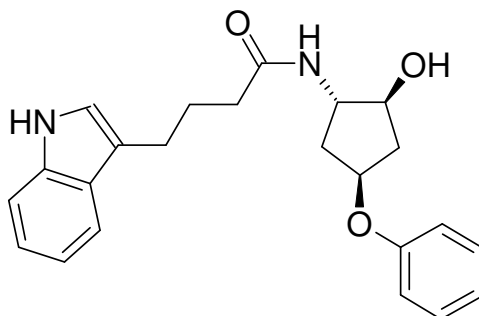
¹H-NMR (500 MHz, [D₆]-DMSO) = δ (ppm) 10,82 (s, 1H, NH-Indol), 7,98 (d, 1H, NH, *J* = 7,1 Hz), 7,55 (d, 1H, Indol, *J* = 8,0 Hz), 7,32 (m, 1H, Indol), 7,26 (m, 2H, Phenyl), 7,17 (m, 1H, Indol), 7,05 (m, 1H, Indol), 6,96 (m, 1H, Indol), 6,88 (m, 3H, Phenyl), 4,95 (d, 1H, OH, *J* = 4,8 Hz), 4,75 (m,

1H, Cyclopentan), 3,99 (m, 1H, Cyclopentan), 3,89 (m, 1H, Cyclopentan), 3,50 (s, 2H, CH₂), 2,48 (m, 1H, Cyclopentan), 2,04 (m, 1H, Cyclopentan), 1,80 (m, 1H, Cyclopentan), 1,56 (m, 1H, Cyclopentan)

HR-ESI-MS [M + Na]⁺ ber.: 373,1528

[M + Na]⁺ gef.: 373,1522

***N*-[(1*S*,2*S*,4*S*)-2-Hydroxy-4-phenoxy-cyclopentyl]-2-(1*H*-indol-3-yl)butanamid (127H)**



Herstellung Nach **AAV 9** aus entsprechend substituiertem Harz **71** und 0,02 mmol Templat **X**.

Ausbeute 78%

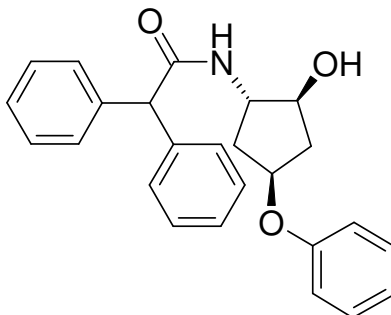
Reinheit HPLC nach MPLC = 92,61% (254 nm)

¹H-NMR (500 MHz, [D₆]-DMSO) = δ (ppm) 10,73 (s, 1H, NH-Indol), 7,79 (d, 1H, NH, *J* = 7,1 Hz), 7,49 (d, 1H, Indol, *J* = 8,0 Hz), 7,31 (m, 1H, Indol), 7,26 (m, 2H, Phenyl), 7,09 (m, 1H, Indol), 7,04 (m, 1H, Indol), 6,95 (m, 1H, Indol), 6,88 (m, 3H, Phenyl), 4,94 (d, 1H, OH, *J* = 4,8 Hz), 4,74 (m, 1H, Cyclopentan), 3,99 (m, 1H, Cyclopentan), 3,86 (m, 1H, Cyclopentan), 2,67 (t, 2H, CH₂, *J* = 7,3 Hz), 2,47 (m, 1H, Cyclopentan), 2,14 (t, 2H, CH₂, *J* = 7,4 Hz), 2,04 (m, 1H, Cyclopentan), 1,86 (m, 2H, CH₂), 1,78 (m, 1H, Cyclopentan), 1,55 (m, 1H, Cyclopentan)

HR-ESI-MS [M + Na]⁺ ber.: 401,1841

[M + Na]⁺ gef.: 401,1864

***N*-[(1*S*,2*S*,4*S*)-2-Hydroxy-4-phenoxy-cyclopentyl]-2,2-diphenylacetamid (127I)**



Herstellung Nach **AAV 9** aus entsprechend substituiertem Harz **71** und 0,02 mmol Templat **X**.

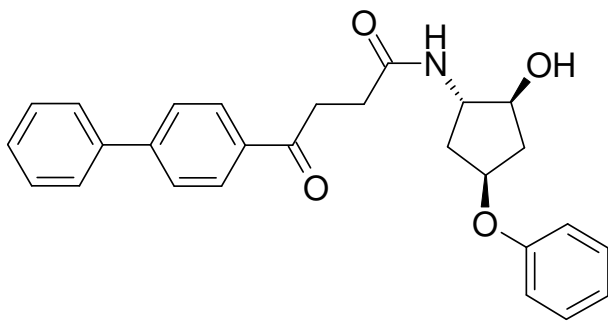
Ausbeute 88%

Reinheit HPLC nach MPLC = 94,85% (254 nm)

¹H-NMR (500 MHz, [D₆]-DMSO) = δ (ppm) 8,35 (d, 1H, NH, *J* = 6,8 Hz), 7,31-7,20 (m, 12H, Diphenyl überlappt Phenyl), 6,88 (m, 3H, Phenyl), 4,95 (d, 1H, OH, *J* = 5,3 Hz), 4,93 (s, 1H, CH), 4,73 (m, 1H, Cyclopentan), 4,00 (m, 1H, Cyclopentan), 3,88 (m, 1H, Cyclopentan), 2,47 (m, 1H, Cyclopentan), 2,06 (m, 1H, Cyclopentan), 1,77 (m, 1H, Cyclopentan), 1,57 (m, 1H, Cyclopentan)

HR-ESI-MS [M + Na]⁺ ber.: 410,1732 [M + Na]⁺ gef.: 410,1737

***N*-[(1*S*,2*S*,4*S*)-2-Hydroxy-4-phenoxy-cyclopentyl]-4-(1,1'-biphenyl-4-yl)-4-oxobutanamid (127J)**



Herstellung Nach **AAV 9** aus entsprechend substituiertem Harz **71** und 0,02 mmol Templat **X**.

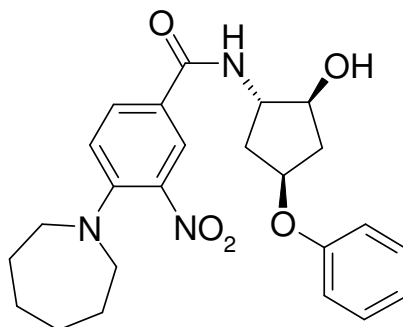
Ausbeute 90%

Reinheit HPLC nach MPLC = 89,17% (254 nm)

¹H-NMR (500 MHz, [D₆]-DMSO) = δ (ppm) 8,05 (d, 2H, Biphenyl, *J* = 8,5 Hz), 7,94 (d, 1H, NH, *J* = 7,1 Hz), 7,82 (d, 2H, Biphenyl, *J* = 8,5 Hz), 7,75 (m, 2H, Biphenyl), 7,51 (m, 2H, Biphenyl), 7,43 (m, 1H, Biphenyl), 7,26 (m, 2H, Phenyl), 6,88 (m, 3H, Phenyl), 4,95 (d, 1H, OH, *J* = 4,8 Hz), 4,76 (m, 1H, Cyclopentan), 3,98 (m, 1H, Cyclopentan), 3,88 (m, 1H, Cyclopentan), 3,26 (m, 2H, CH₂), 2,52 (m, 2H, DMSO überlappt CH₂), 2,49 (m, 1H, Cyclopentan), 2,05 (m, 1H, Cyclopentan), 1,81 (m, 1H, Cyclopentan), 1,57 (m, 1H, Cyclopentan)

HR-ESI-MS [M + Na]⁺ ber.: 452,1838 [M + Na]⁺ gef.: 452,1838

4-Azepan-1-yl-*N*-[(1*S*,2*S*,4*S*)-2-hydroxy-4-phenoxy-cyclopentyl]-3-nitrobenzamid (127K)



Herstellung Nach **AAV 9** aus entsprechend substituiertem Harz **71** und 0,02 mmol Templat **X**.

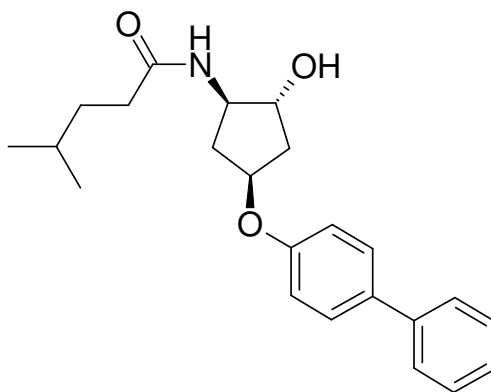
Ausbeute 54%

Reinheit HPLC nach MPLC = 83,02% (254 nm)

¹H-NMR (500 MHz, [D₆]-DMSO) = δ (ppm) 8,30 (d, 1H, Phenyl, *J* = 7,3 Hz), 8,26 (m, 1H, NH), 7,92 (dd, 1H, Phenyl, *J* = 2,3/9,2 Hz), 7,26 (m, 2H, Phenyl), 7,23 (d, 1H, Phenyl, *J* = 9,2 Hz), 6,87 (m, 3H, Phenyl), 4,99 (d, 1H, OH, *J* = 5,0 Hz), 4,79 (m, 1H, Cyclopentan), 4,22 (m, 1H, Cyclopentan), 4,05 (m, 1H, Cyclopentan), 3,26 (m, 4H, Cycloheptan), 2,55 (m, 1H, Cyclopentan), 2,10 (m, 1H, Cyclopentan), 1,91 (m, 1H, Cyclopentan), 1,76 (m, 4H, Cycloheptan), 1,61 (m, 1H, Cyclopentan), 1,49 (m, 4H, Cycloheptan)

HR-ESI-MS [M + H]⁺ ber.: 440,2185 [M + H]⁺ gef.: 440,2168

***N*-[(1*R*,2*R*,4*S*)-4-(1,1'-Biphenyl-4-yloxy)-2-hydroxycyclopentyl]-4-methylpentan-amid (128A)**

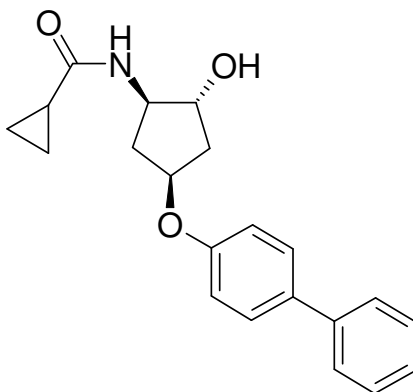


Herstellung Nach **AAV 9** aus entsprechend substituiertem Harz **71** und 0,02 mmol Templat **XI**.

Ausbeute 92%

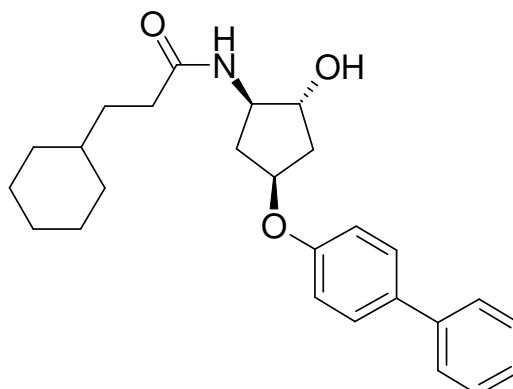
Reinheit HPLC nach MPLC = 88,78% (254 nm)
¹H-NMR (500 MHz, [D₆]-DMSO) = δ (ppm) 7,81 (d, 1H, NH, *J* = 7,1 Hz), 7,58 (m, 4H, Biphenyl), 7,42 (m, 2H, Biphenyl), 7,29 (m, 1H, Biphenyl), 6,96 (m, 2H, Biphenyl), 4,97 (d, 1H, OH, *J* = 4,4 Hz), 4,84 (m, 1H, Cyclopentan), 4,02 (m, 1H, Cyclopentan), 3,84 (m, 1H, Cyclopentan), 2,57 (m, 1H, Cyclopentan), 2,07 (m, 2H, CH₂), 2,01 (m, 1H, Cyclopentan), 1,95 (m, 1H, Cyclopentan), 1,50 (m, 2H, Cyclopentan überlappt CH), 1,38 (m, 2H, CH₂), 0,85 (d, 6H, CH₃, *J* = 6,6 Hz)
HR-ESI-MS [M + Na]⁺ ber.: 390,2045 [M + Na]⁺ gef.: 390,2048

***N*-[*(1R,2R,4S)*-4-(*(1,1'*-Biphenyl-4-yloxy)-2-hydroxycyclopentyl)]cyclopropan carboxamid (128B)**



Herstellung Nach **AAV 9** aus entsprechend substituiertem Harz **71** und 0,02 mmol Templat **XI**.
Ausbeute 89%
Reinheit HPLC nach MPLC = 92,68% (254 nm)
¹H-NMR (500 MHz, [D₆]-DMSO) = δ (ppm) 8,13 (d, 1H, NH, *J* = 7,3 Hz), 7,58 (m, 4H, Biphenyl), 7,42 (m, 2H, Biphenyl), 7,30 (m, 1H, Biphenyl), 6,97 (m, 2H, Biphenyl), 5,00 (d, 1H, OH, *J* = 4,6 Hz), 4,84 (m, 1H, Cyclopentan), 4,04 (m, 1H, Cyclopentan), 3,87 (m, 1H, Cyclopentan), 2,59 (m, 1H, Cyclopentan), 2,02 (m, 1H, Cyclopentan), 1,95 (m, 1H, Cyclopentan), 1,59-1,49 (m, 2H, Cyclopentan überlappt CH), 0,65 (m, 4H, Cyclopropan)
HR-ESI-MS [M + Na]⁺ ber.: 360,1576 [M + Na]⁺ gef.: 360,1554

***N*-[(1*R*,2*R*,4*S*)-4-(1,1'-Biphenyl-4-yloxy)-2-hydroxycyclopentyl]-3-cyclohexylpropanamid (128C)**



Herstellung Nach **AAV 9** aus entsprechend substituiertem Harz **71** und 0,02 mmol Templat **XI**.

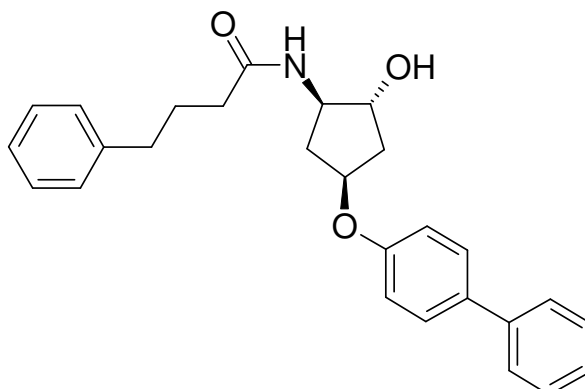
Ausbeute 94%

Reinheit HPLC nach MPLC = 80,90% (254 nm)

¹H-NMR (500 MHz, [D₆]-DMSO) = δ (ppm) 7,81 (d, 1H, NH, *J* = 7,1 Hz), 7,60 (m, 4H, Biphenyl), 7,42 (m, 2H, Biphenyl), 7,29 (t, 1H, Biphenyl, *J* = 7,3 Hz), 6,95 (d, 2H, Biphenyl, *J* = 8,7 Hz), 4,97 (d, 1H, OH, *J* = 4,6 Hz), 4,84 (m, 1H, Cyclopentan), 4,02 (m, 1H, Cyclopentan), 3,84 (m, 1H, Cyclopentan), 2,57 (m, 1H, Cyclopentan), 2,07 (m, 2H, CH₂), 2,02 (m, 1H, Cyclopentan), 1,95 (m, 1H, Cyclopentan), 1,64 (m, 4H, Cyclohexan), 1,59 (m, 1H, CH-Cyclohexan), 1,50 (m, 1H, Cyclopentan), 1,38 (m, 2H, CH₂), 1,14 (m, 4H, Cyclohexan), 0,85 (m, 2H, Cyclohexan)

HR-ESI-MS [M + Na]⁺ ber.: 430,2358 [M + Na]⁺ gef.: 430,2386

***N*-[(1*R*,2*R*,4*S*)-4-(1,1'-Biphenyl-4-yloxy)-2-hydroxycyclopentyl]-4-phenylbutanamid (128D)**



Herstellung Nach **AAV 9** aus entsprechend substituiertem Harz **71** und 0,02 mmol Templat **XI**.

Ausbeute 92%

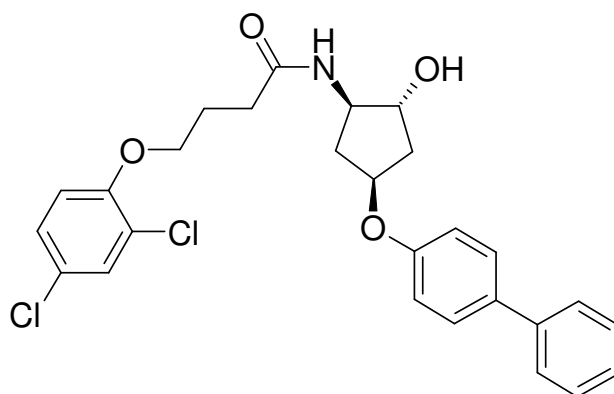
Reinheit HPLC nach MPLC = 93,69% (254 nm)

¹H-NMR (500 MHz, [D₆]-DMSO) = δ (ppm) 7,84 (d, 1H, NH, *J* = 7,3 Hz), 7,58 (m, 4H, Biphenyl), 7,42 (m, 2H, Biphenyl), 7,31-7,25 (m, 3H, Phenyl überlappt Biphenyl), 7,17 (m, 3H, Phenyl), 6,95 (m, 2H, Biphenyl), 4,97 (d, 1H, OH, *J* = 4,4 Hz), 4,84 (m, 1H, Cyclopentan), 4,04 (m, 1H, Cyclopentan), 3,86 (m, 1H, Cyclopentan), 2,59 (m, 1H, Cyclopentan), 2,54 (m, 2H, CH₂), 2,10 (t, 2H, CH₂, *J* = 7,4 Hz), 2,01 (m, 1H, Cyclopentan), 1,97 (m, 1H, Cyclopentan), 1,78 (m, 2H, CH₂), 1,52 (m, 1H, Cyclopentan)

HR-ESI-MS [M + Na]⁺ ber.: 438,2045

[M + Na]⁺ gef.: 438,2058

***N*-[(1*R*,2*R*,4*S*)-4-(1,1'-Biphenyl-4-yloxy)-2-hydroxycyclopentyl]-4-(2,4-dichlorphenoxy) butanamid (128E)**



Herstellung Nach **AAV 9** aus entsprechend substituiertem Harz **71** und 0,02 mmol Templat **XI**.

Ausbeute 95%

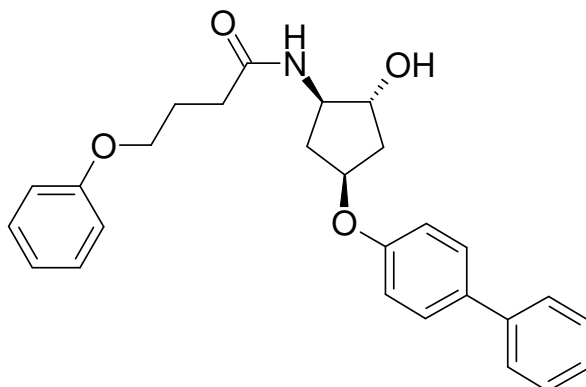
Reinheit HPLC nach MPLC = 85,85% (254 nm)

¹H-NMR (500 MHz, [D₆]-DMSO) = δ (ppm) 7,92 (d, 1H, NH, *J* = 7,3 Hz), 7,58 (m, 5H, Biphenyl überlappt Phenoxy), 7,42 (m, 2H, Biphenyl), 7,34-7,28 (m, 2H, Biphenyl überlappt Phenoxy), 7,16 (m, 1H, Phenoxy), 6,94 (m, 2H, Biphenyl), 4,97 (d, 1H, OH, *J* = 4,6 Hz), 4,84 (m, 1H, Cyclopentan), 4,06 (m, 3H, CH₂ überlappt CH-Cyclopentan), 3,87 (m, 1H, Cyclopentan), 2,57 (m, 1H, Cyclopentan), 2,27 (m, 2H, CH₂), 2,02 (m, 1H, Cyclopentan), 1,95 (m, 3H, CH₂ überlappt CH-Cyclopentan), 1,53 (m, 1H, Cyclopentan)

HR-ESI-MS [M + Na]⁺ ber.: 522,1215

[M + Na]⁺ gef.: 522,1236

***N*-[*(1R,2R,4S)*-4-(*(1,1'*-Biphenyl-4-yloxy)-2-hydroxycyclopentyl]-4-phenoxybutan-
amid (128F)**



Herstellung Nach **AAV 9** aus entsprechend substituiertem Harz **71** und 0,02 mmol Templat **XI**.

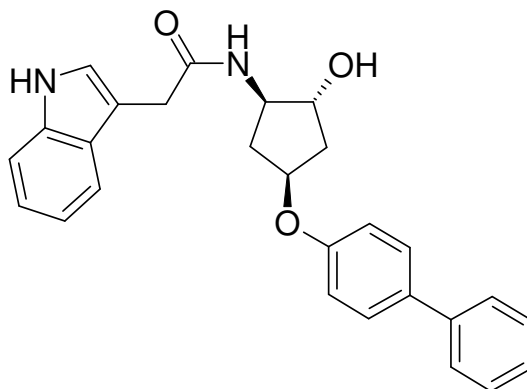
Ausbeute 98%

Reinheit HPLC nach MPLC = 95,03% (254 nm)

¹H-NMR (500 MHz, [D₆]-DMSO) = δ (ppm) 7,91 (d, 1H, NH, *J* = 7,1 Hz), 7,57 (m, 4H, Biphenyl), 7,42 (m, 2H, Biphenyl), 7,31-7,24 (m, 3H, Biphenyl überlappt Phenoxy), 6,95 (d, 2H, Biphenyl, *J* = 8,8 Hz), 6,90 (m, 3H, Phenoxy), 4,98 (d, 1H, OH, *J* = 4,6 Hz), 4,84 (m, 1H, Cyclopentan), 4,03 (m, 1H, Cyclopentan), 3,94 (t, 2H, CH₂, *J* = 6,5 Hz), 3,87 (m, 1H, Cyclopentan), 2,58 (m, 1H, Cyclopentan), 2,25 (m, 2H, CH₂), 2,01 (m, 1H, Cyclopentan), 1,98-1,89 (m, 3H, CH₂ überlappt CH-Cyclopentan), 1,51 (m, 1H, Cyclopentan)

HR-ESI-MS [M + Na]⁺ ber.: 454,1994 [M + Na]⁺ gef.: 454,1994

***N*-[*(1R,2R,4S)*-4-(*(1,1'*-Biphenyl-4-yloxy)-2-hydroxycyclopentyl]-2-(*1H*-indol-3-yl)acetamid (128G)**



Herstellung Nach **AAV 9** aus entsprechend substituiertem Harz **71** und 0,02 mmol Templat **XI**.

Ausbeute 92%

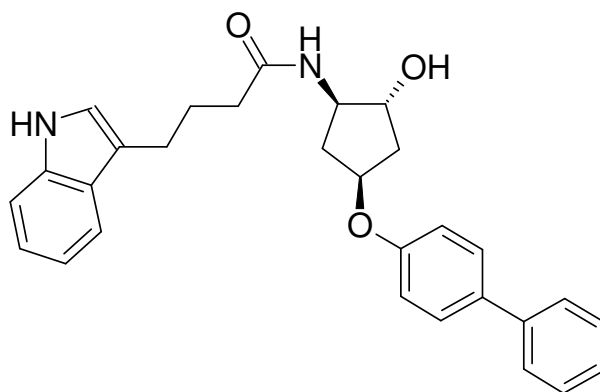
Reinheit HPLC nach MPLC = 90,07% (254 nm)

¹H-NMR (500 MHz, [D₆]-DMSO) = δ (ppm) 10,84 (s, 1H, NH-Indol), 7,86 (d, 1H, NH, *J* = 7,3 Hz), 7,56 (m, 5H, Biphenyl überlappt Indol), 7,42 (m, 2H, Biphenyl), 7,32 (m, 2H, Indol überlappt Biphenyl), 7,18 (m, 1H, Indol), 7,04 (m, 1H, Indol), 6,94 (m, 1H, Indol), 6,88 (m, 2H, Biphenyl), 4,99 (d, 1H, OH, *J* = 4,6 Hz), 4,85 (m, 1H, Cyclopentan), 4,05 (m, 1H, Cyclopentan), 3,89 (m, 1H, Cyclopentan), 3,52 (s, 2H, CH₂), 2,54 (m, 1H, Cyclopentan), 1,97 (m, 2H, Cyclopentan), 1,54 (m, 1H, Cyclopentan)

HR-ESI-MS [M + Na]⁺ ber.: 449,1841

[M + Na]⁺ gef.: 449,1865

***N*-[*(1R,2R,4S)*-4-(*1,1'*-Biphenyl-4-yloxy)-2-hydroxycyclopentyl]-2-(*1H*-indol-3-yl)butanamid (128H)**



Herstellung Nach **AAV 9** aus entsprechend substituiertem Harz **71** und 0,02 mmol Templat **XI**.

Ausbeute 93%

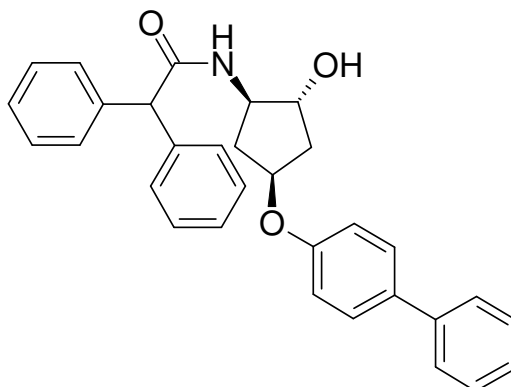
Reinheit HPLC nach MPLC = 96,05% (254 nm)

¹H-NMR (500 MHz, [D₆]-DMSO) = δ (ppm) 10,72 (s, 1H, NH-Indol), 7,84 (d, 1H, NH, *J* = 7,1 Hz), 7,56 (m, 4H, Biphenyl), 7,48 (d, 1H, Indol, *J* = 7,8 Hz), 7,42 (m, 2H, Biphenyl), 7,30 (m, 2H, Indol überlappt Biphenyl), 7,08 (m, 1H, Indol), 7,04 (m, 1H, Indol), 6,94 (m, 3H, Indol überlappt Biphenyl), 4,98 (d, 1H, OH, *J* = 4,4 Hz), 4,85 (m, 1H, Cyclopentan), 4,04 (m, 1H, Cyclopentan), 3,87 (m, 1H, Cyclopentan), 2,66 (t, 2H, CH₂, *J* = 7,4 Hz), 2,58 (m, 1H, Cyclopentan), 2,15 (t, 2H, CH₂, *J* = 7,4 Hz), 2,02 (m, 1H, Cyclopentan), 1,96 (m, 1H, Cyclopentan), 1,86 (m, 2H, CH₂), 1,53 (m, 1H, Cyclopentan)

HR-ESI-MS [M + Na]⁺ ber.: 477,2154

[M + Na]⁺ gef.: 477,2125

***N*-[*(1R,2R,4S)*-4-(*(1,1'*-Biphenyl-4-yloxy)-2-hydroxycyclopentyl)]-2,2-diphenyl-acetamid (128I)**



Herstellung Nach **AAV 9** aus entsprechend substituiertem Harz **71** und 0,02 mmol Templat **XI**.

Ausbeute 96%

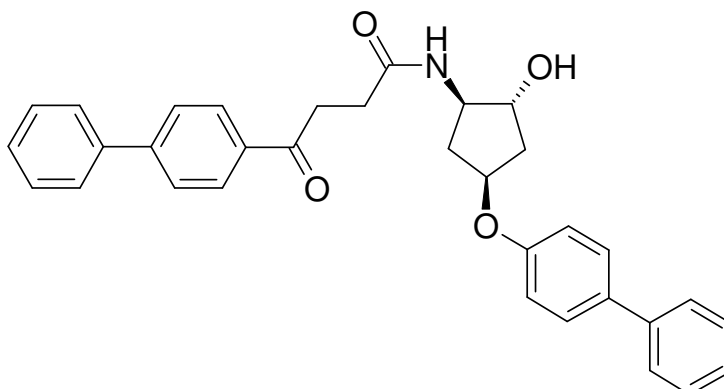
Reinheit HPLC nach MPLC = 97,43% (254 nm)

¹H-NMR (500 MHz, [D₆]-DMSO) = δ (ppm) 8,33 (d, 1H, NH, *J* = 7,1 Hz), 7,56 (m, 4H, Biphenyl), 7,42 (m, 2H, Biphenyl), 7,32-7,19 (m, 11H, Phenyl überlappt Biphenyl), 6,93 (m, 2H, Biphenyl), 4,99 (d, 1H, OH, *J* = 4,8 Hz), 4,97 (s, 1H, CH), 4,85 (m, 1H, Cyclopentan), 4,07 (m, 1H, Cyclopentan), 3,89 (m, 1H, Cyclopentan), 2,59 (m, 1H, Cyclopentan), 2,03 (m, 1H, Cyclopentan), 1,97 (m, 1H, Cyclopentan), 1,52 (m, 1H, Cyclopentan)

HR-ESI-MS [M + Na]⁺ ber.: 486,2045

[M + Na]⁺ gef.: 486,2062

***N*-[*(1R,2R,4S)*-4-(*(1,1'*-Biphenyl-4-yloxy)-2-hydroxycyclopentyl)]-4-(*(1,1'*-biphenyl-4-yl)-4-oxobutanamid (128J)**

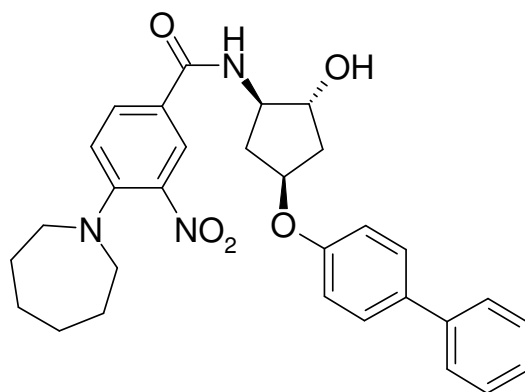


Herstellung Nach **AAV 9** aus entsprechend substituiertem Harz **71** und 0,02 mmol Templat **XI**.

Ausbeute 98%

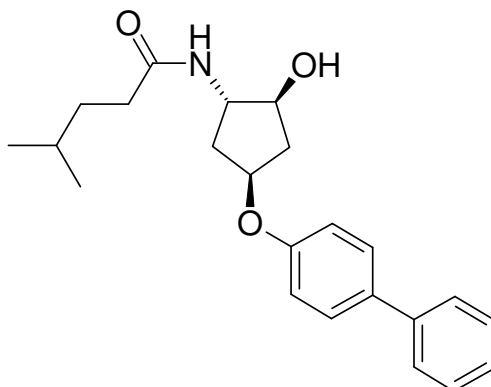
Reinheit HPLC nach MPLC = 95,60% (254 nm)
¹H-NMR (500 MHz, [D₆]-DMSO) = δ (ppm) 8,04 (d, 2H, Fenbufen, *J* = 8,5 Hz), 7,98 (d, 1H, NH, *J* = 7,1 Hz), 7,82 (d, 2H, Fenbufen, *J* = 8,3 Hz), 7,74 (d, 2H, Fenbufen, *J* = 7,3 Hz), 7,59 (m, 4H, Biphenyl), 7,50 (m, 2H, Fenbufen), 7,42 (m, 3H, Biphenyl überlappt Fenbufen), 7,30 (t, 1H, Biphenyl, *J* = 7,3 Hz), 6,97 (d, 2H, Biphenyl, *J* = 8,7 Hz), 4,98 (m, 1H, OH), 4,85 (m, 1H, Cyclopentan), 4,06 (m, 1H, Cyclopentan), 3,86 (m, 1H, Cyclopentan), 3,26 (t, 2H, CH₂, *J* = 6,5 Hz), 2,56 (m, 1H, Cyclopentan), 2,51 (m, 2H, DMSO überlappt CH₂), 2,04 (m, 1H, Cyclopentan), 1,96 (m, 1H, Cyclopentan), 1,54 (m, 1H, Cyclopentan)
 HR-ESI-MS [M + Na]⁺ ber.: 528,2151 [M + Na]⁺ gef.: 528,2179

4-Azepan-1-yl-*N*[(1*R*,2*R*,4*S*)-4-(1,1'-biphenyl-4-yloxy)-2-hydroxycyclopentyl]-3-nitrobenzamid (128K)



Herstellung Nach **AAV 9** aus entsprechend substituiertem Harz **71** und 0,02 mmol Templat **XI**.
 Ausbeute 69%
 Reinheit HPLC nach MPLC = 79,15% (254 nm)
¹H-NMR (500 MHz, [D₆]-DMSO) = δ (ppm) 8,35 (d, 1H, NH, *J* = 7,6 Hz), 8,28 (d, 1H, Phenyl, *J* = 2,0 Hz), 7,93 (dd, 1H, Phenyl, *J* = 2,5/9,2 Hz), 7,58 (m, 4H, Biphenyl), 7,42 (m, 2H, Biphenyl), 7,29 (t, 1H, Biphenyl, *J* = 7,6 Hz), 7,22 (d, 1H, Phenyl, *J* = 9,2 Hz), 6,97 (d, 2H, Biphenyl, *J* = 8,6 Hz), 5,02 (d, 1H, OH, *J* = 4,8 Hz), 4,87 (m, 1H, Cyclopentan), 4,22 (m, 1H, Cyclopentan), 4,09 (m, 1H, Cyclopentan), 3,27 (m, 4H, Cycloheptan), 2,63 (m, 1H, Cyclopentan), 2,08 (m, 1H, Cyclopentan), 1,98 (m, 1H, Cyclopentan), 1,76 (m, 4H, Cycloheptan), 1,68 (m, 1H, Cyclopentan), 1,49 (m, 4H, Cycloheptan)
 HR-ESI-MS [M + Na]⁺ ber.: 538,2318 [M + Na]⁺ gef.: 538,2300

***N*-[(1*S*,2*S*,4*S*)-4-(1,1'-Biphenyl-4-yloxy)-2-hydroxycyclopentyl]-4-methylpentan-
amid (129A)**



Herstellung Nach **AAV 9** aus entsprechend substituiertem Harz **71** und 0,02 mmol Templat **XII**.

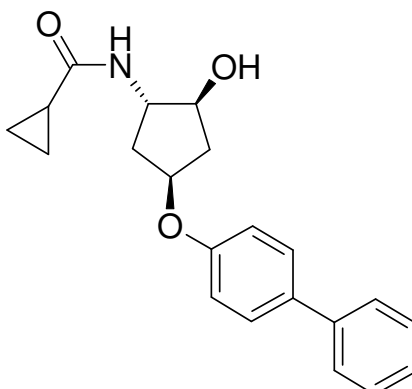
Ausbeute 87%

Reinheit HPLC nach MPLC = 100% (254 nm)

¹H-NMR (500 MHz, [D₆]-DMSO) = δ (ppm) 7,82 (d, 1H, NH, *J* = 7,1 Hz), 7,59 (m, 4H, Biphenyl), 7,42 (m, 2H, Biphenyl), 7,30 (m, 1H, Biphenyl), 6,95 (d, 2H, Biphenyl, *J* = 8,7 Hz), 4,97 (m, 1H, OH), 4,81 (m, 1H, Cyclopentan), 3,98 (m, 1H, Cyclopentan), 3,87 (m, 1H, Cyclopentan), 2,53 (m, 1H, Cyclopentan), 2,07 (m, 3H, Cyclopentan überlappt CH₂), 1,80 (m, 1H, Cyclopentan), 1,59 (m, 1H, Cyclopentan), 1,50 (m, 1H, CH), 1,38 (m, 2H, CH₂), 0,86 (d, 6H, CH₃, *J* = 6,6 Hz)

HR-ESI-MS [M + Na]⁺ ber.: 390,2045 [M + Na]⁺ gef.: 390,2032

***N*-[(1*S*,2*S*,4*S*)-4-(1,1'-Biphenyl-4-yloxy)-2-hydroxycyclopentyl]cyclopropan-
carboxamid (129B)**

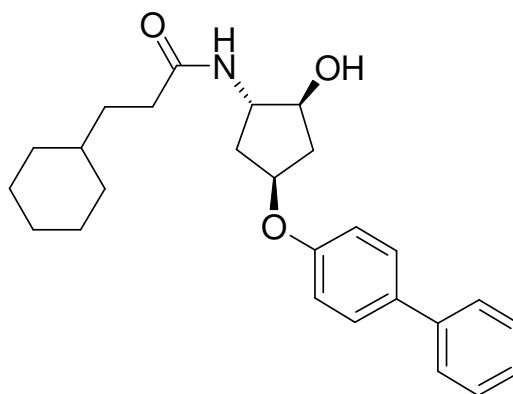


Herstellung Nach **AAV 9** aus entsprechend substituiertem Harz **71** und 0,02 mmol Templat **XII**.

Ausbeute 90%

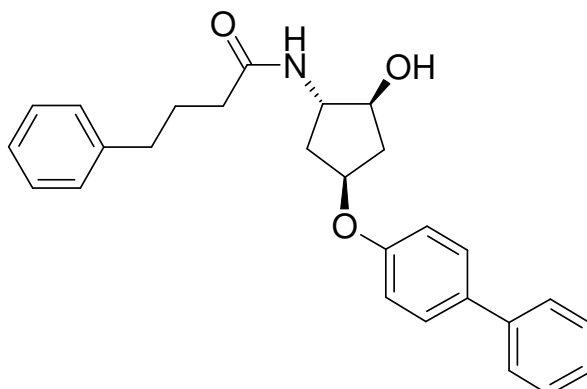
Reinheit HPLC nach MPLC = 100% (254 nm)
¹H-NMR (500 MHz, [D₆]-DMSO) = δ (ppm) 8,09 (d, 1H, NH, *J* = 7,1 Hz), 7,59 (m, 4H, Biphenyl), 7,42 (m, 2H, Biphenyl), 7,30 (t, 1H, Biphenyl, *J* = 7,3 Hz), 6,97 (m, 2H, Biphenyl), 4,99 (d, 1H, OH, *J* = 5,0 Hz), 4,81 (m, 1H, Cyclopentan), 4,01 (m, 1H, Cyclopentan), 3,89 (m, 1H, Cyclopentan), 2,54 (m, 1H, Cyclopentan), 2,08 (m, 1H, Cyclopentan), 1,82 (m, 1H, Cyclopentan), 1,59 (m, 1H, Cyclopentan), 1,54 (m, 1H, CH), 0,65 (m, 4H, Cyclopropan)
 HR-ESI-MS [M + Na]⁺ ber.: 360,1576 [M + Na]⁺ gef.: 360,1561

***N*-[*(1S,2S,4S)*-4-(*1,1'*-Biphenyl-4-yloxy)-2-hydroxycyclopentyl]-3-cyclohexylpropanamid (129C)**



Herstellung Nach **AAV 9** aus entsprechend substituiertem Harz **71** und 0,02 mmol Templat **XII**.
 Ausbeute 94%
 Reinheit HPLC nach MPLC = 99,22% (254 nm)
¹H-NMR (500 MHz, [D₆]-DMSO) = δ (ppm) 7,78 (d, 1H, NH, *J* = 7,1 Hz), 7,58 (m, 4H, Biphenyl), 7,42 (m, 2H, Biphenyl), 7,30 (m, 1H, Biphenyl), 6,95 (d, 2H, Biphenyl, *J* = 8,7 Hz), 4,95 (d, 1H, OH, *J* = 4,8 Hz), 4,80 (m, 1H, Cyclopentan), 3,98 (m, 1H, Cyclopentan), 3,86 (m, 1H, Cyclopentan), 2,53 (m, 1H, Cyclopentan), 2,07 (m, 3H, CH₂ überlappt Cyclopentan), 1,80 (m, 1H, Cyclopentan), 1,66 (m, 4H, Cyclohexan), 1,60 (m, 2H, CH-Cyclohexan überlappt Cyclopentan), 1,39 (m, 2H, CH₂), 1,16 (m, 4H, Cyclohexan), 0,86 (m, 2H, Cyclohexan)
 HR-ESI-MS [M + Na]⁺ ber.: 430,2358 [M + Na]⁺ gef.: 430,2346

***N*-[(1*S*,2*S*,4*S*)-4-(1,1'-Biphenyl-4-yloxy)-2-hydroxycyclopentyl]-4-phenylbutan-
amid (129D)**



Herstellung Nach **AAV 9** aus entsprechend substituiertem Harz **71** und 0,02 mmol Templat **XII**.

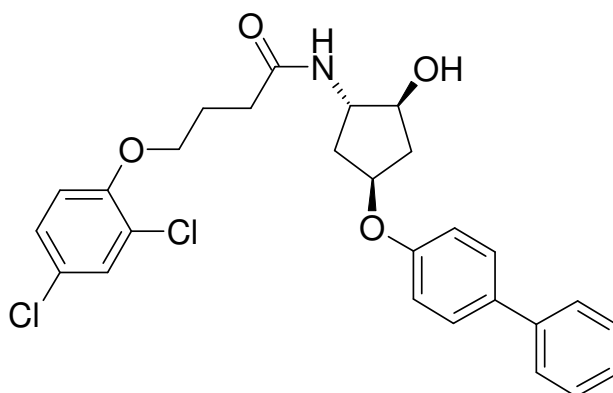
Ausbeute 98%

Reinheit HPLC nach MPLC = 99,39% (254 nm)

¹H-NMR (500 MHz, [D₆]-DMSO) = δ (ppm) 7,81 (d, 1H, NH, *J* = 7,3 Hz), 7,59 (m, 4H, Biphenyl), 7,42 (m, 2H, Biphenyl), 7,31-7,26 (m, 3H, Phenyl überlappt Biphenyl), 7,18 (m, 3H, Phenyl), 6,94 (m, 2H, Biphenyl), 4,96 (d, 1H, OH, *J* = 4,8 Hz), 4,80 (m, 1H, Cyclopentan), 4,01 (m, 1H, Cyclopentan), 3,87 (m, 1H, Cyclopentan), 2,56 (m, 2H, CH₂), 2,52 (m, 1H, Cyclopentan), 2,09 (m, 3H, CH₂ überlappt Cyclopentan), 1,84-1,77 (m, 2H, Cyclopentan überlappt CH₂), 1,59 (m, 1H, Cyclopentan)

HR-ESI-MS [M + Na]⁺ ber.: 438,2045 [M + Na]⁺ gef.: 438,2064

***N*-[(1*S*,2*S*,4*S*)-4-(1,1'-Biphenyl-4-yloxy)-2-hydroxycyclopentyl]-4-(2,4-dichlor-
phenoxy)butanamid (129E)**

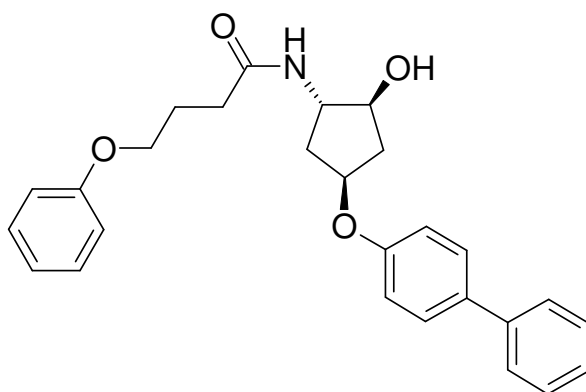


Herstellung Nach **AAV 9** aus entsprechend substituiertem Harz **71** und 0,02 mmol Templat **XII**.

Ausbeute 93%

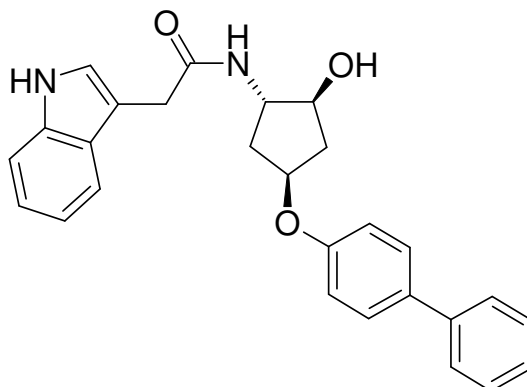
Reinheit HPLC nach MPLC = 100% (254 nm)
¹H-NMR (500 MHz, [D₆]-DMSO) = δ (ppm) 7,89 (d, 1H, NH, *J* = 7,3 Hz), 7,58 (m, 5H, Biphenyl überlappt Phenoxy), 7,42 (m, 2H, Biphenyl), 7,35 (dd, 1H, Phenoxy, *J* = 2,52/8,94 Hz), 7,3 (t, 1H, Biphenyl, *J* = 7,3 Hz), 7,16 (m, 1H, Phenoxy), 6,96 (m, 2H, Biphenyl), 4,96 (d, 1H, OH, *J* = 4,8 Hz), 4,79 (m, 1H, Cyclopentan), 4,07 (t, 2H, CH₂, *J* = 6,3 Hz), 4,02 (m, 1H, Cyclopentan), 3,88 (m, 1H, Cyclopentan), 2,53 (m, 1H, Cyclopentan), 2,28 (m, 2H, CH₂), 2,07 (m, 1H, Cyclopentan), 1,96 (m, 2H, CH₂), 1,81 (m, 1H, Cyclopentan), 1,58 (m, 1H, Cyclopentan)
 HR-ESI-MS [M + Na]⁺ ber.: 522,1215 [M + Na]⁺ gef.: 522,1217

***N*-[(1*S*,2*S*,4*S*)-4-(1,1'-Biphenyl-4-yloxy)-2-hydroxycyclopentyl]-4-phenoxybutan-
amid (129F)**



Herstellung Nach **AAV 9** aus entsprechend substituiertem Harz **71** und 0,02 mmol Templat **XII**.
 Ausbeute 96%
 Reinheit HPLC nach MPLC = 95,70% (254 nm)
¹H-NMR (500 MHz, [D₆]-DMSO) = δ (ppm) 7,88 (d, 1H, NH, *J* = 7,3 Hz), 7,58 (m, 4H, Biphenyl), 7,42 (m, 2H, Biphenyl), 7,31-7,26 (m, 3H, Biphenyl überlappt Phenoxy), 6,95-6,89 (m, 5H, Biphenyl überlappt Phenoxy), 4,96 (d, 1H, OH, *J* = 4,8 Hz), 4,79 (m, 1H, Cyclopentan), 4,02 (m, 1H, Cyclopentan), 3,96 (t, 2H, CH₂, *J* = 6,4 Hz), 3,88 (m, 1H, Cyclopentan), 2,53 (m, 1H, Cyclopentan), 2,26 (m, 2H, CH₂), 2,07 (m, 1H, Cyclopentan), 1,93 (m, 2H, CH₂), 1,81 (m, 1H, Cyclopentan), 1,58 (m, 1H, Cyclopentan)
 HR-ESI-MS [M + Na]⁺ ber.: 454,1994 [M + Na]⁺ gef.: 454,2022

***N*-[*(1S,2S,4S)*-4-(1,1'-Biphenyl-4-yloxy)-2-hydroxycyclopentyl]-2-(1*H*-indol-3-yl)acetamid (**129G**)**



Herstellung Nach **AAV 9** aus entsprechend substituiertem Harz **71** und 0,02 mmol Templat **XII**.

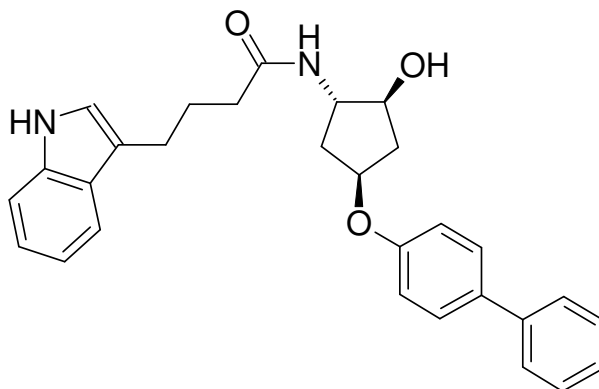
Ausbeute 89%

Reinheit HPLC nach MPLC = 87,38% (254 nm)

¹H-NMR (500 MHz, [D₆]-DMSO) = δ (ppm) 10,82 (s, 1H, NH-Indol), 8,00 (d, 1H, NH, *J* = 7,1 Hz), 7,58 (m, 5H, Biphenyl überlappt Indol), 7,42 (m, 2H, Biphenyl), 7,31 (m, 2H, Indol überlappt Biphenyl), 7,18 (s, 1H, Indol), 7,06 (t, 1H, Indol, *J* = 7,1 Hz), 6,95 (m, 3H, Indol überlappt Biphenyl), 4,98 (d, 1H, OH, *J* = 4,8 Hz), 4,81 (m, 1H, Cyclopentan), 4,01 (m, 1H, Cyclopentan), 3,91 (m, 1H, Cyclopentan), 3,51 (s, 2H, CH₂), 2,54 (m, 1H, Cyclopentan), 2,07 (m, 1H, Cyclopentan), 1,84 (m, 1H, Cyclopentan), 1,60 (m, 1H, Cyclopentan)

HR-ESI-MS [M + Na]⁺ ber.: 449,1841 [M + Na]⁺ gef.: 449,1862

***N*-[*(1S,2S,4S)*-4-(1,1'-Biphenyl-4-yloxy)-2-hydroxycyclopentyl]-2-(1*H*-indol-3-yl)butanamid (**129H**)**



Herstellung Nach **AAV 9** aus entsprechend substituiertem Harz **71** und 0,02 mmol Templat **XII**.

Ausbeute 89%

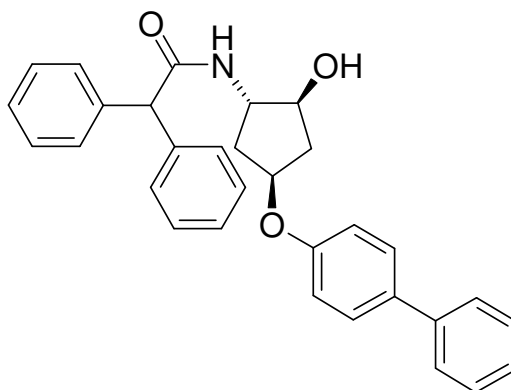
Reinheit HPLC nach MPLC = 91,64% (254 nm)

¹H-NMR (500 MHz, [D₆]-DMSO) = δ (ppm) 10,73 (s, 1H, NH-Indol), 7,81 (d, 1H, NH, *J* = 7,3 Hz), 7,58 (m, 4H, Biphenyl), 7,50 (d, 1H, Indol, *J* = 8,0 Hz), 7,42 (m, 2H, Biphenyl), 7,31 (m, 2H, Indol überlappt Biphenyl), 7,09 (s, 1H, Indol), 7,05 (m, 1H, Indol), 6,96 (m, 3H, Indol überlappt Biphenyl), 4,96 (d, 1H, OH, *J* = 4,8 Hz), 4,80 (m, 1H, Cyclopentan), 4,02 (m, 1H, Cyclopentan), 3,88 (m, 1H, Cyclopentan), 2,67 (t, 2H, CH₂, *J* = 7,4 Hz), 2,53 (m, 1H, Cyclopentan), 2,15 (t, 2H, CH₂, *J* = 7,4 Hz), 2,07 (m, 1H, Cyclopentan), 1,87 (m, 2H, CH₂), 1,81 (m, 1H, Cyclopentan), 1,58 (m, 1H, Cyclopentan)

HR-ESI-MS [M + Na]⁺ ber.: 477,2154

[M + Na]⁺ gef.: 477,2142

***N*-[*(1S,2S,4S)*-4-(*1,1'*-Biphenyl-4-yloxy)-2-hydroxycyclopentyl]-2,2-diphenylacetamid (129I)**



Herstellung Nach **AAV 9** aus entsprechend substituiertem Harz **71** und 0,02 mmol Templat **XII**.

Ausbeute 95%

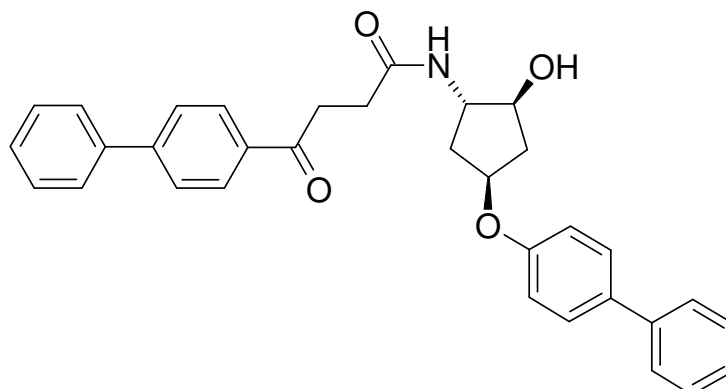
Reinheit HPLC nach MPLC = 97,40% (254 nm)

¹H-NMR (500 MHz, [D₆]-DMSO) = δ (ppm) 8,37 (d, 1H, NH, *J* = 7,3 Hz), 7,57 (m, 4H, Biphenyl), 7,42 (m, 2H, Biphenyl), 7,30 (m, 9H, Diphenyl überlappt Biphenyl), 7,22 (m, 2H, Diphenyl), 6,95 (m, 2H, Biphenyl), 4,99 (d, 1H, OH, *J* = 5,0 Hz), 4,93 (s, 1H, CH), 4,79 (m, 1H, Cyclopentan), 4,02 (m, 1H, Cyclopentan), 3,90 (m, 1H, Cyclopentan), 2,53 (m, 1H, Cyclopentan), 2,09 (m, 1H, Cyclopentan), 1,79 (m, 1H, Cyclopentan), 1,60 (m, 1H, Cyclopentan)

HR-ESI-MS [M + Na]⁺ ber.: 486,2045

[M + Na]⁺ gef.: 486,2067

***N*-[*(1S,2S,4S)*-4-(1,1'-Biphenyl-4-yloxy)-2-hydroxycyclopentyl]-4-(1,1'-biphenyl-4-yl)-4-oxobutanamid (129J)**



Herstellung Nach **AAV 9** aus entsprechend substituiertem Harz **71** und 0,02 mmol Templat **XII**.

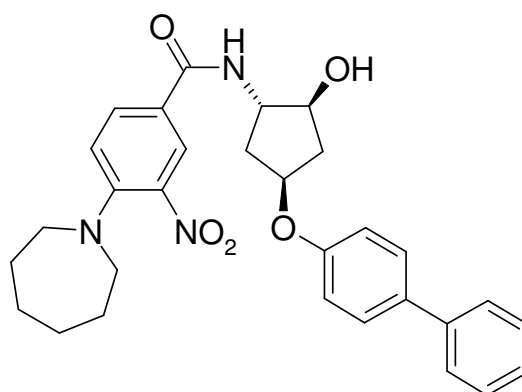
Ausbeute 96%

Reinheit HPLC nach MPLC = 90,60% (254 nm)

¹H-NMR (500 MHz, [D₆]-DMSO) = δ (ppm) 8,06 (d, 2H, Fenbufen, *J* = 8,3 Hz), 7,95 (d, 1H, NH, *J* = 7,3 Hz), 7,83 (d, 2H, Fenbufen, *J* = 8,5 Hz), 7,75 (d, 2H, Fenbufen, *J* = 7,3 Hz), 7,59 (m, 4H, Biphenyl), 7,50 (m, 2H, Fenbufen), 7,42 (m, 3H, Biphenyl überlappt Fenbufen), 7,30 (t, 1H, Biphenyl, *J* = 7,3 Hz), 6,96 (d, 2H, Biphenyl, *J* = 8,7 Hz), 4,97 (d, 1H, OH, *J* = 4,6 Hz), 4,83 (m, 1H, Cyclopentan), 4,00 (m, 1H, Cyclopentan), 3,90 (m, 1H, Cyclopentan), 3,26 (m, 2H, H₂O überlappt CH₂), 2,54 (m, 1H, Cyclopentan), 2,51 (m, 2H, DMSO überlappt CH₂), 2,09 (m, 1H, Cyclopentan), 1,85 (m, 1H, Cyclopentan), 1,60 (m, 1H, Cyclopentan)

HR-ESI-MS [M + Na]⁺ ber.: 528,2151 [M + Na]⁺ gef.: 528,2187

4-Azepan-1-yl-*N*-[*(1S,2S,4S)*-4-(1,1'-biphenyl-4-yloxy)-2-hydroxycyclopentyl]-3-nitrobenzamid (129K)



Herstellung Nach **AAV 9** aus entsprechend substituiertem Harz **71** und 0,02 mmol Templat **XII**.

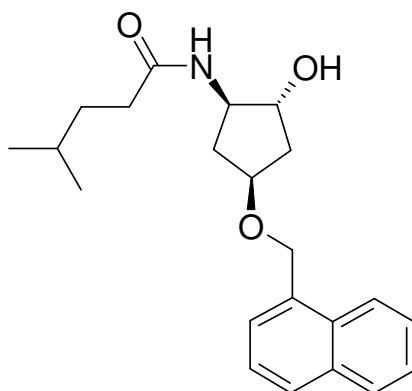
Ausbeute 70%

Reinheit HPLC nach MPLC = 100% (254 nm)

¹H-NMR (500 MHz, [D₆]-DMSO) = δ (ppm) 8,31 (d, 1H, NH, *J* = 7,3 Hz), 8,27 (d, 1H, Phenyl, *J* = 2,3 Hz), 7,92 (m, 1H, Phenyl), 7,60 (m, 4H, Biphenyl), 7,42 (m, 2H, Biphenyl), 7,30 (m, 1H, Biphenyl), 7,22 (d, 1H, Phenyl, *J* = 9,2 Hz), 6,97 (m, 2H, Biphenyl), 5,01 (d, 1H, OH, *J* = 5,0 Hz), 4,85 (m, 1H, Cyclopentan), 4,25 (m, 1H, Cyclopentan), 4,07 (m, 1H, Cyclopentan), 3,27 (m, 4H, Cycloheptan), 2,59 (m, 1H, Cyclopentan), 2,14 (m, 1H, Cyclopentan), 1,95 (m, 1H, Cyclopentan), 1,76 (m, 4H, Cycloheptan), 1,64 (m, 1H, Cyclopentan), 1,49 (m, 4H, Cycloheptan)

HR-ESI-MS [M + H]⁺ ber.: 516,2498 [M + H]⁺ gef.: 516,2517

***N*-[*(1R,2R,4S)*-4-(1,4-Dihydronaphthalen-1-ylmethoxy)-2-hydroxycyclopentyl]-4-methylpentanamid (**130A**)**



Herstellung Nach **AAV 9** aus entsprechend substituiertem Harz **71** und 0,02 mmol Templat **XIII**.

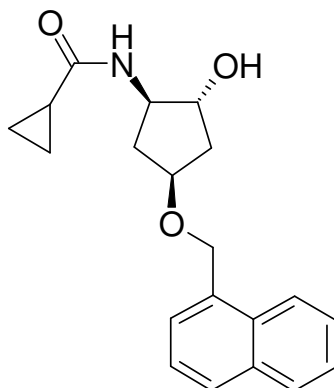
Ausbeute 85%

Reinheit HPLC nach MPLC = 100% (254 nm)

¹H-NMR (500 MHz, [D₆]-DMSO) = δ (ppm) 8,07 (d, 1H, Naphthyl, *J* = 7,9 Hz), 7,93 (m, 1H, Naphthyl), 7,87 (d, 1H, NH, *J* = 8,2 Hz), 7,73 (d, 1H, Naphthyl, *J* = 7,1 Hz), 7,54 (m, 3H, Naphthyl), 7,46 (m, 1H, Naphthyl), 4,84 (m, 3H, CH₂-Naphthyl/OH), 4,12 (m, 1H, Cyclopentan), 3,92 (m, 1H, Cyclopentan), 3,75 (m, 1H, Cyclopentan), 2,35 (m, 1H, Cyclopentan), 2,03 (t, 2H, CH₂, *J* = 7,7 Hz), 1,96 (m, 1H, Cyclopentan), 1,75 (m, 1H, Cyclopentan), 1,46 (m, 2H, CH/Cyclopentan), 1,36 (m, 2H, CH₂), 0,83 (d, 6H, CH₃, *J* = 6,4 Hz)

HR-ESI-MS [M + Na]⁺ ber.: 378,2045 [M + Na]⁺ gef.: 378,2044

***N*-[(1*R*,2*R*,4*S*)-4-(1,4-Dihydronaphthalen-1-ylmethoxy)-2-hydroxycyclopentyl]-cyclopropancarboxamid (130B)**



Herstellung Nach **AAV 9** aus entsprechend substituiertem Harz **71** und 0,02 mmol Templat **XIII**.

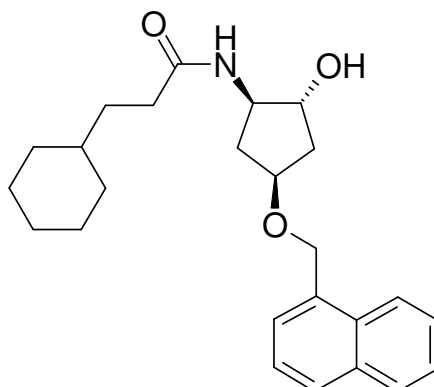
Ausbeute 90%

Reinheit HPLC nach MPLC = 98,31% (254 nm)

¹H-NMR (500 MHz, [D₆]-DMSO) = δ (ppm) 8,07 (m, 2H, Naphthyl), 7,94 (d, 1H, Naphthyl, *J* = 7,8 Hz), 7,87 (d, 1H, NH, *J* = 8,0 Hz), 7,54 (m, 3H, Naphthyl), 7,47 (m, 1H, Naphthyl), 4,86 (m, 3H, CH₂ überlappt OH), 4,11 (m, 1H, Cyclopentan), 3,94 (m, 1H, Cyclopentan), 3,78 (m, 1H, Cyclopentan), 2,36 (m, 1H, Cyclopentan), 1,98 (m, 1H, Cyclopentan), 1,74 (m, 1H, Cyclopentan), 1,52 (m, 1H, CH), 1,45 (m, 1H, Cyclopentan), 0,62 (m, 4H, Cyclopropan)

HR-ESI-MS [M + Na]⁺ ber.: 348,1576 [M + Na]⁺ gef.: 348,1610

***N*-[(1*R*,2*R*,4*S*)-4-(1,4-Dihydronaphthalen-1-ylmethoxy)-2-hydroxycyclopentyl]-3-cyclohexylpropanamid (130C)**



Herstellung Nach **AAV 9** aus entsprechend substituiertem Harz **71** und 0,02 mmol Templat **XIII**.

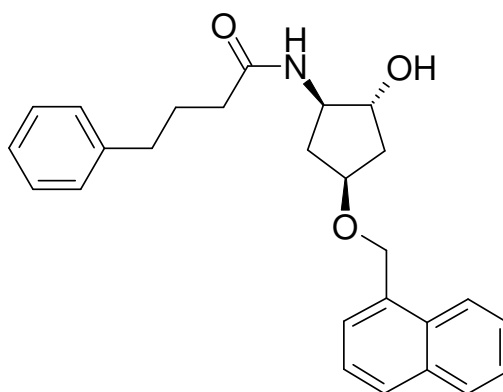
Ausbeute 90%

Reinheit HPLC nach MPLC = 100% (254 nm)

¹H-NMR (500 MHz, [D₆]-DMSO) = δ (ppm) 8,06 (d, 1H, Naphthyl, *J* = 8,0 Hz), 7,93 (d, 1H, Naphthyl, *J* = 7,3 Hz), 7,87 (d, 1H, NH, *J* = 8,0 Hz), 7,71 (d, 1H, Naphthyl, *J* = 7,1 Hz), 7,52 (m, 3H, Naphthyl), 7,46 (t, 1H, Naphthyl, *J* = 7,56 Hz), 4,85 (m, 3H, CH₂/OH), 4,12 (m, 1H, Cyclopentan), 3,92 (m, 1H, Cyclopentan), 3,75 (m, 1H, Cyclopentan), 2,35 (m, 1H, Cyclopentan), 2,03 (m, 2H, CH₂), 1,96 (m, 1H, Cyclopentan), 1,75 (m, 1H, Cyclopentan), 1,62 (m, 5H, Cyclohexan), 1,45 (m, 1H, Cyclopentan), 1,34 (m, 2H, CH₂), 1,12 (m, 4H, Cyclohexan), 0,82 (m, 2H, Cyclohexan)

HR-ESI-MS [M + Na]⁺ ber.: 418,2358 [M + Na]⁺ gef.: 418,2394

***N*-[*(1R,2R,4S)*-4-(1,4-Dihydronaphthalen-1-ylmethoxy)-2-hydroxycyclopentyl]-4-phenylbutanamid (130D)**



Herstellung Nach **AAV 9** aus entsprechend substituiertem Harz **71** und 0,02 mmol Templat **XIII**.

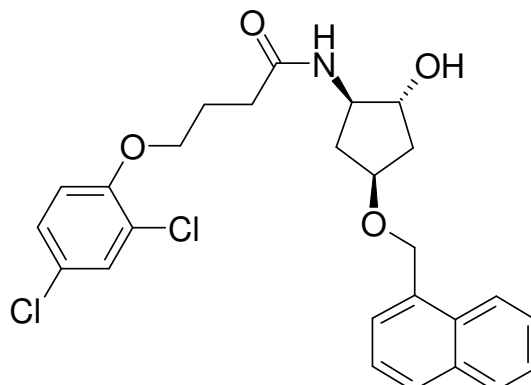
Ausbeute 96%

Reinheit HPLC nach MPLC = 100% (254 nm)

¹H-NMR (500 MHz, [D₆]-DMSO) = δ (ppm) 8,07 (m, 1H, Naphthyl), 7,94 (m, 1H, Naphthyl), 7,86 (d, 1H, NH, *J* = 8,2 Hz), 7,74 (d, 1H, Naphthyl, *J* = 7,3 Hz), 7,54 (m, 3H, Naphthyl), 7,45 (m, 1H, Naphthyl), 7,26 (m, 2H, Phenyl), 7,16 (m, 3H, Phenyl), 4,86 (m, 3H, CH₂ überlappt OH), 4,11 (m, 1H, Cyclopentan), 3,93 (m, 1H, Cyclopentan), 3,77 (m, 1H, Cyclopentan), 2,53 (m, 2H, CH₂), 2,36 (m, 1H, Cyclopentan), 2,06 (m, 2H, CH₂), 1,97 (m, 1H, Cyclopentan), 1,76 (m, 3H, CH₂ überlappt CH-Cyclopentan), 1,45 (m, 1H, Cyclopentan)

HR-ESI-MS [M + Na]⁺ ber.: 426,2045 [M + Na]⁺ gef.: 426,2065

***N*-[(1*R*,2*R*,4*S*)-4-(1,4-Dihydronaphthalen-1-ylmethoxy)-2-hydroxycyclopentyl]-4-(2,4-dichlorphenoxy)butanamid (130E)**



Herstellung Nach **AAV 9** aus entsprechend substituiertem Harz **71** und 0,02 mmol Templat **XIII**.

Ausbeute 91%

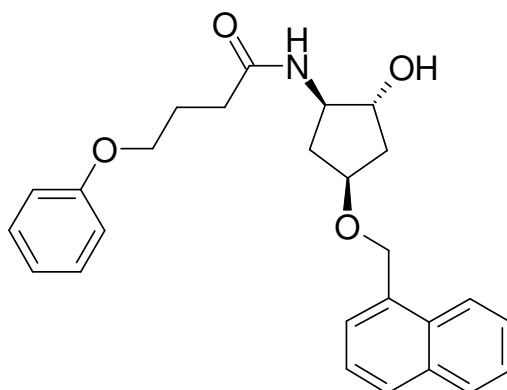
Reinheit HPLC nach MPLC = 98,44% (254 nm)

¹H-NMR (500 MHz, [D₆]-DMSO) = δ (ppm) 8,06 (d, 1H, Naphthyl, *J* = 8,2 Hz), 7,93 (d, 1H, Naphthyl, *J* = 7,8 Hz), 7,86 (d, 1H, NH, *J* = 8,0 Hz), 7,84 (d, 1H, Naphthyl, *J* = 7,3 Hz), 7,56-7,50 (m, 4H, Naphthyl/Phenoxy), 7,46 (m, 1H, Naphthyl), 7,34 (m, 1H, Phenoxy), 7,15 (d, 1H, Phenoxy, *J* = 8,9 Hz), 4,86-4,83 (m, 3H, OH überlappt CH₂), 4,11 (m, 1H, Cyclopentan), 4,04 (t, 2H, CH₂, *J* = 6,4 Hz), 3,93 (m, 1H, Cyclopentan), 3,78 (m, 1H, Cyclopentan), 2,36 (m, 1H, Cyclopentan), 2,24 (m, 2H, CH₂), 1,93 (m, 3H, CH₂/Cyclopentan), 1,74 (m, 1H, Cyclopentan), 1,45 (m, 1H, Cyclopentan)

HR-ESI-MS [M + H]⁺ ber.: 488,1395

[M + H]⁺ gef.: 488,1389

***N*-[(1*R*,2*R*,4*S*)-4-(1,4-Dihydronaphthalen-1-ylmethoxy)-2-hydroxycyclopentyl]-4-phenoxybutanamid (130F)**



Herstellung Nach **AAV 9** aus entsprechend substituiertem Harz **71** und 0,02 mmol Templat **XIII**.

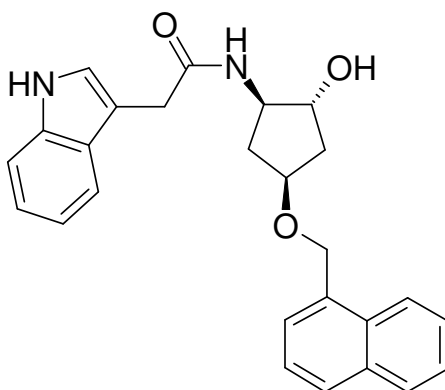
Ausbeute 94%

Reinheit HPLC nach MPLC = 100% (254 nm)

¹H-NMR (500 MHz, [D₆]-DMSO) = δ (ppm) 8,06 (d, 1H, Naphthyl, *J* = 8,2 Hz), 7,94 (d, 1H, Naphthyl, *J* = 7,8 Hz), 7,87 (d, 1H, NH, *J* = 8,0 Hz), 7,83 (d, 1H, Naphthyl, *J* = 7,1 Hz), 7,54 (m, 3H, Naphthyl), 7,46 (m, 1H, Naphthyl), 7,25 (m, 2H, Phenoxy), 6,90 (m, 3H, Phenoxy), 4,85 (m, 3H, CH₂ überlappt OH), 4,11 (m, 1H, Cyclopentan), 3,93 (m, 3H, CH₂ überlappt Cyclopentan), 3,78 (m, 1H, Cyclopentan), 2,36 (m, 1H, Cyclopentan), 2,22 (t, 2H, CH₂, *J* = 7,4 Hz), 1,96 (m, 1H, Cyclopentan), 1,90 (m, 2H, CH₂), 1,74 (m, 1H, Cyclopentan), 1,45 (m, 1H, Cyclopentan)

HR-ESI-MS [M + Na]⁺ ber.: 442,1994 [M + Na]⁺ gef.: 442,1995

***N*-[*(1R,2R,4S)*-4-(1,4-Dihydronaphthalen-1-ylmethoxy)-2-hydroxycyclopentyl]-2-(1*H*-indol-3-yl)acetamid (**130G**)**



Herstellung Nach **AAV 9** aus entsprechend substituiertem Harz **71** und 0,02 mmol Templat **XIII**.

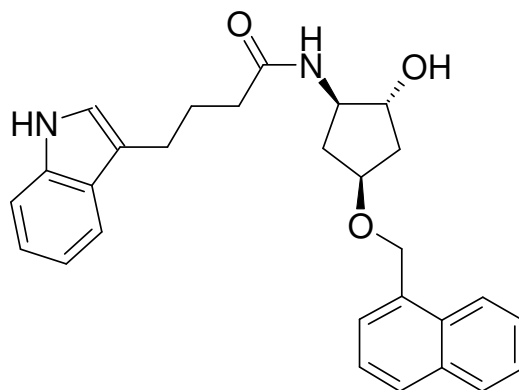
Ausbeute 88%

Reinheit HPLC nach MPLC = 94,70% (254 nm)

¹H-NMR (500 MHz, [D₆]-DMSO) = δ (ppm) 10,82 (s, 1H, NH-Indol), 8,03 (d, 1H, Naphthyl, *J* = 8,0 Hz), 7,93 (m, 1H, Naphthyl), 7,86 (m, 2H, NH/Naphthyl), 7,49 (m, 5H, Naphthyl/Indol), 7,33 (d, 1H, Indol, *J* = 8,2 Hz), 7,16 (m, 1H, Indol), 7,04 (m, 1H, Indol), 6,94 (m, 1H, Indol), 4,85 (d, 1H, OH, *J* = 4,3 Hz), 4,79 (s, 2H, CH₂-Naphthyl), 4,09 (m, 1H, Cyclopentan), 3,95 (m, 1H, Cyclopentan), 3,79 (m, 1H, Cyclopentan), 3,48 (s, 2H, CH₂), 2,33 (m, 1H, Cyclopentan), 1,93 (m, 1H, Cyclopentan), 1,74 (m, 1H, Cyclopentan), 1,46 (m, 1H, Cyclopentan)

HR-ESI-MS [M + Na]⁺ ber.: 437,1841 [M + Na]⁺ gef.: 437,1824

***N*-[(1*R*,2*R*,4*S*)-4-(1,4-Dihydronaphthalen-1-ylmethoxy)-2-hydroxycyclopentyl]-2-(1*H*-indol-3-yl)butanamid (130H)**



Herstellung Nach **AAV 9** aus entsprechend substituiertem Harz **71** und 0,02 mmol Templat **XIII**.

Ausbeute 92%

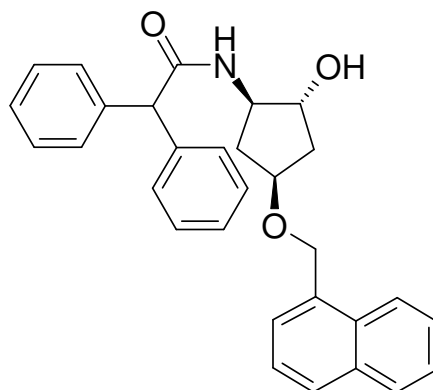
Reinheit HPLC nach MPLC = 89,16% (254 nm)

¹H-NMR (500 MHz, [D₆]-DMSO) = δ (ppm) 10,72 (s, 1H, NH-Indol), 8,07 (d, 1H, Naphthyl, *J* = 8,9 Hz), 7,94 (m, 1H, Naphthyl), 7,86 (d, 1H, NH, *J* = 8,0 Hz), 7,75 (d, 1H, Naphthyl, *J* = 7,3 Hz), 7,52 (m, 3H, Naphthyl), 7,46 (m, 2H, Naphthyl überlappt Indol), 7,31 (d, 1H, Indol, *J* = 8,0 Hz), 7,07 (m, 1H, Indol), 7,04 (m, 1H, Indol), 6,94 (m, 1H, Indol), 4,85 (m, 3H, CH₂-Naphthyl überlappt OH), 4,11 (m, 1H, Cyclopentan), 3,93 (m, 1H, Cyclopentan), 3,78 (m, 1H, Cyclopentan), 2,65 (t, 2H, CH₂, *J* = 7,4 Hz), 2,36 (m, 1H, Cyclopentan), 2,11 (t, 2H, CH₂, *J* = 7,5 Hz), 1,96 (m, 1H, Cyclopentan), 1,84 (m, 2H, CH₂), 1,76 (m, 1H, Cyclopentan), 1,46 (m, 1H, Cyclopentan)

HR-ESI-MS [M + Na]⁺ ber.: 465,2154

[M + Na]⁺ gef.: 465,2184

***N*-[(1*R*,2*R*,4*S*)-4-(1,4-Dihydronaphthalen-1-ylmethoxy)-2-hydroxycyclopentyl]-2,2-diphenylacetamid (130I)**



Herstellung Nach **AAV 9** aus entsprechend substituiertem Harz **71** und 0,02 mmol Templat **XIII**.

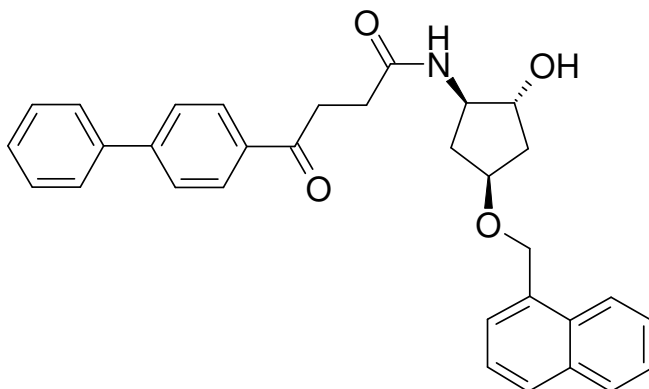
Ausbeute 89%

Reinheit HPLC nach MPLC = 98,91% (254 nm)

¹H-NMR (500 MHz, [D₆]-DMSO) = δ (ppm) 8,26 (d, 1H, Naphthyl, *J* = 7,1 Hz), 8,04 (m, 1H, Naphthyl), 7,93 (m, 1H, Naphthyl), 7,87 (d, 1H, NH, *J* = 8,2 Hz), 7,53 (m, 2H, Naphthyl), 7,46 (m, 2H, Naphthyl), 7,27 (m, 8H, Biphenyl), 7,20 (m, 2H, Biphenyl), 4,92 (s, 1H, CH), 4,85 (m, 1H, OH), 4,82 (s, 2H, CH₂-Naphthyl), 4,11 (m, 1H, Cyclopentan), 3,96 (m, 1H, Cyclopentan), 3,80 (m, 1H, Cyclopentan), 2,38 (m, 1H, Cyclopentan), 1,95 (m, 1H, Cyclopentan), 1,75 (m, 1H, Cyclopentan), 1,44 (m, 1H, Cyclopentan)

HR-ESI-MS [M + Na]⁺ ber.: 474,2045 [M + Na]⁺ gef.: 474,2074

***N*-[*(1R,2R,4S)*-4-(1,4-Dihydronaphthalen-1-ylmethoxy)-2-hydroxycyclopentyl]-4-(1,1'-biphenyl-4-yl)-4-oxobutanamid (130J)**



Herstellung Nach **AAV 9** aus entsprechend substituiertem Harz **71** und 0,02 mmol Templat **XIII**.

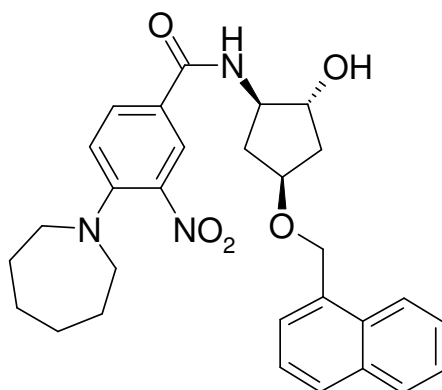
Ausbeute 93%

Reinheit HPLC nach MPLC = 98,30% (254 nm)

¹H-NMR (500 MHz, [D₆]-DMSO) = δ (ppm) 8,08 (d, 1H, Naphthyl, *J* = 8,5 Hz), 8,05 (m, 2H, Naphthyl überlappt Biphenyl), 7,93 (m, 1H, Naphthyl), 7,90-7,86 (m, 2H, Biphenyl überlappt NH), 7,83 (m, 2H, Biphenyl), 7,75 (m, 2H, Biphenyl), 7,58-7,42 (m, 7H, Biphenyl überlappt Naphthyl), 4,86 (m, 3H, OH überlappt CH₂), 4,12 (m, 1H, Cyclopentan), 3,96 (m, 1H, Cyclopentan), 3,77 (m, 1H, Cyclopentan), 3,25 (m, 2H, CH₂), 2,50 (m, 2H, DMSO überlappt CH₂), 2,38 (m, 1H, Cyclopentan), 1,98 (m, 1H, Cyclopentan), 1,76 (m, 1H, Cyclopentan), 1,48 (m, 1H, Cyclopentan)

HR-ESI-MS [M + Na]⁺ ber.: 516,2151 [M + Na]⁺ gef.: 516,2174

4-Azepan-1-yl-*N*-[(1*R*,2*R*,4*S*)-4-(1,4-dihydronaphthalen-1-ylmethoxy)-2-hydroxycyclopentyl]-3-nitrobenzamid (130K)



Herstellung Nach **AAV 9** aus entsprechend substituiertem Harz **71** und 0,02 mmol Templat **XIII**.

Ausbeute 53%

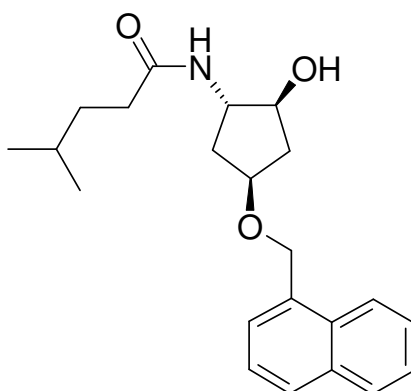
Reinheit HPLC nach MPLC = 91,16% (254 nm)

¹H-NMR (500 MHz, [D₆]-DMSO) = δ (ppm) 8,27 (m, 2H, Phenyl überlappt NH), 8,08 (m, 1H, Naphthyl), 7,94-7,85 (m, 3H, Phenyl überlappt Naphthyl), 7,53 (m, 4H, Naphthyl), 7,16 (d, 1H, Phenyl, *J* = 9,2 Hz), 4,88 (m, 3H, OH überlappt CH₂-Naphthyl), 4,15 (m, 1H, Cyclopentan), 3,99 (m, 1H, Cyclopentan), 3,75 (m, 1H, Cyclopentan), 3,27 (m, 4H, Cycloheptan), 2,35 (m, 1H, Cyclopentan), 2,05 (m, 1H, Cyclopentan), 1,76 (m, 5H, Cycloheptan überlappt Cyclopentan), 1,62 (m, 1H, Cyclopentan), 1,49 (m, 4H, Cycloheptan)

HR-ESI-MS [M + H]⁺ ber.: 504,2498

[M + H]⁺ gef.: 504,2509

***N*-[(1*S*,2*S*,4*S*)-4-(1,4-Dihydronaphthalen-1-ylmethoxy)-2-hydroxycyclopentyl]-4-methylpentanamid (131A)**

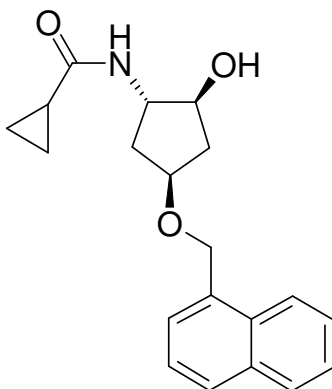


Herstellung Nach **AAV 9** aus entsprechend substituiertem Harz **71** und 0,02 mmol Templat **XIV**.

Ausbeute 90%

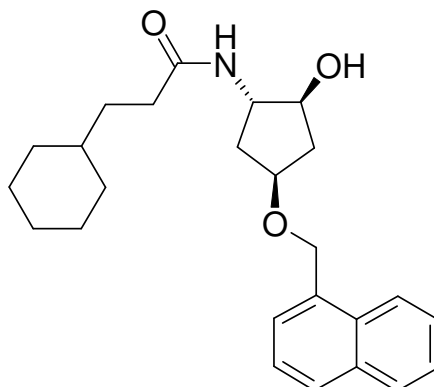
Reinheit HPLC nach MPLC = 100% (254 nm)
¹H-NMR (500 MHz, [D₆]-DMSO) = δ (ppm) 8,09 (d, 1H, Naphthyl, *J* = 8,0 Hz), 7,94 (m, 1H, Naphthyl), 7,88 (d, 1H, NH, *J* = 8,2 Hz), 7,75 (d, 1H, Naphthyl, *J* = 7,1 Hz), 7,54 (m, 3H, Naphthyl), 7,47 (m, 1H, Naphthyl), 4,86 (m, 3H, CH₂-Naphthyl/OH), 4,04 (m, 1H, Cyclopentan), 3,91 (m, 1H, Cyclopentan), 3,78 (m, 1H, Cyclopentan), 2,30 (m, 1H, Cyclopentan), 2,05 (m, 3H, CH₂ überlappt Cyclopentan), 1,63-1,45 (m, 3H, Cyclopentan überlappt CH), 1,37 (m, 2H, CH₂), 0,85 (d, 6H, CH₃, *J* = 6,4 Hz)
 HR-ESI-MS [M + Na]⁺ ber.: 378,2045 [M + Na]⁺ gef.: 378,2034

***N*-[(1*S*,2*S*,4*S*)-4-(1,4Dihydronaphthalen-1-ylmethoxy)-2-hydroxycyclopentyl]-cyclopropancarboxamid (131B)**



Herstellung Nach **AAV 9** aus entsprechend substituiertem Harz **71** und 0,02 mmol Templat **XIV**.
 Ausbeute 89%
 Reinheit HPLC nach MPLC = 100% (254 nm)
¹H-NMR (500 MHz, [D₆]-DMSO) = δ (ppm) 8,09 (d, 1H, Naphthyl, *J* = 8,0 Hz), 8,03 (d, 1H, Naphthyl, *J* = 7,1 Hz), 7,94 (m, 1H, Naphthyl), 7,87 (d, 1H, NH, *J* = 8,3 Hz), 7,54 (m, 3H, Naphthyl), 7,47 (m, 1H, Naphthyl), 4,89 (d, 1H, OH, *J* = 5,0 Hz), 4,85 (s, 2H, CH₂-Naphthyl), 4,05 (m, 1H, Cyclopentan), 3,94 (m, 1H, Cyclopentan), 3,80 (m, 1H, Cyclopentan), 2,33 (m, 1H, Cyclopentan), 2,06 (m, 1H, Cyclopentan), 1,62 (m, 1H, Cyclopentan), 1,58-1,50 (m, 2H, Cyclopentan überlappt CH), 0,63 (m, 4H, Cyclopropan)
 HR-ESI-MS [M + Na]⁺ ber.: 348,1576 [M + Na]⁺ gef.: 348,1588

***N*-[*(1S,2S,4S)*-4-(1,4-Dihydronaphthalen-1-ylmethoxy)-2-hydroxycyclopentyl]-3-cyclohexylpropanamid (131C)**



Herstellung Nach **AAV 9** aus entsprechend substituiertem Harz **71** und 0,02 mmol Templat **XIV**.

Ausbeute 89%

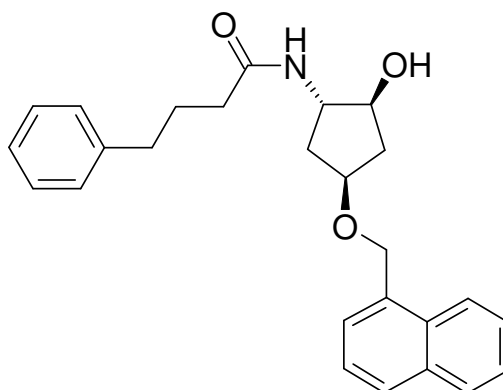
Reinheit HPLC nach MPLC = 99,34% (254 nm)

¹H-NMR (500 MHz, [D₆]-DMSO) = δ (ppm) 8,09 (d, 1H, Naphthyl, *J* = 8,5 Hz), 7,94 (m, 1H, Naphthyl), 7,87 (d, 1H, NH, *J* = 8,0 Hz), 7,72 (d, 1H, Naphthyl, *J* = 7,3 Hz), 7,54 (m, 3H, Naphthyl), 7,47 (m, 1H, Naphthyl), 4,85 (m, 3H, CH₂/OH), 4,04 (m, 1H, Cyclopentan), 3,90 (m, 1H, Cyclopentan), 3,78 (m, 1H, Cyclopentan), 2,30 (m, 1H, Cyclopentan), 2,04 (m, 3H, CH₂ überlappt Cyclopentan), 1,66 (m, 5H, Cyclohexan überlappt Cyclopentan), 1,58 (m, 1H, CH-Cyclohexan), 1,55 (m, 1H, Cyclopentan), 1,38 (m, 2H, CH₂), 1,15 (m, 4H, Cyclohexan), 0,85 (m, 2H, Cyclohexan)

HR-ESI-MS [M + H]⁺ ber.: 396,2539

[M + H]⁺ gef.: 396,2519

***N*-[*(1S,2S,4S)*-4-(1,4-Dihydronaphthalen-1-ylmethoxy)-2-hydroxycyclopentyl]-4-phenylbutanamid (131D)**



Herstellung Nach **AAV 9** aus entsprechend substituiertem Harz **71** und 0,02 mmol Templat **XIV**.

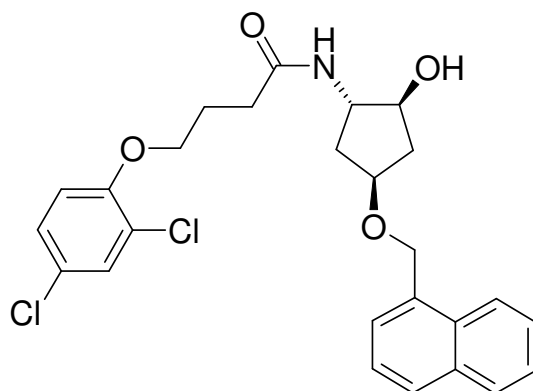
Ausbeute 95%

Reinheit HPLC nach MPLC = 100% (254 nm)

¹H-NMR (500 MHz, [D₆]-DMSO) = δ (ppm) 8,09 (d, 1H, Naphthyl, *J* = 8,3 Hz), 7,94 (d, 1H, Naphthyl, *J* = 8,0 Hz), 7,87 (d, 1H, NH, *J* = 8,2 Hz), 7,75 (d, 1H, Naphthyl, *J* = 7,3 Hz), 7,54 (m, 3H, Naphthyl), 7,47 (m, 1H, Naphthyl), 7,27 (m, 2H, Phenyl) 7,18 (d, 3H, Phenyl, *J* = 7,6 Hz), 4,85 (m, 3H, CH₂ überlappt OH), 4,04 (m, 1H, Cyclopentan), 3,93 (m, 1H, Cyclopentan), 3,78 (m, 1H, Cyclopentan), 2,55 (m, 2H, CH₂), 2,30 (m, 1H, Cyclopentan), 2,07 (m, 3H, CH₂ überlappt CH-Cyclopentan), 1,78 (m, 2H, CH₂), 1,63-1,52 (m, 2H, Cyclopentan)

HR-ESI-MS [M + Na]⁺ ber.: 426,2045 [M + Na]⁺ gef.: 426,2045

***N*-[*(1S,2S,4S)*-4-(1,4-Dihydronaphthalen-1-ylmethoxy)-2-hydroxycyclopentyl]-4-(2,4-dichlorphenoxy)butanamid (**131E**)**



Herstellung Nach **AAV 9** aus entsprechend substituiertem Harz **71** und 0,02 mmol Templat **XIV**.

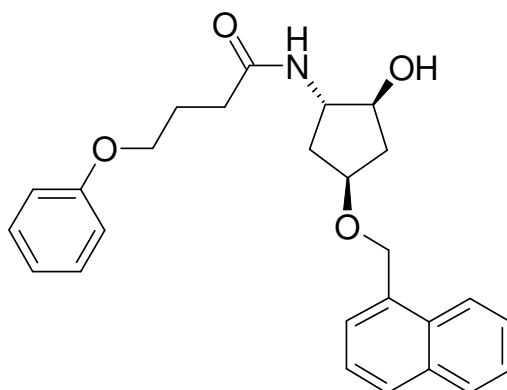
Ausbeute 89%

Reinheit HPLC nach MPLC = 100% (254 nm)

¹H-NMR (500 MHz, [D₆]-DMSO) = δ (ppm) 8,09 (d, 1H, Naphthyl, *J* = 8,3 Hz), 7,92 (m, 1H, Naphthyl), 7,87 (d, 1H, NH, *J* = 8,3 Hz), 7,83 (d, 1H, Naphthyl, *J* = 7,1 Hz), 7,58-7,51 (m, 4H, Naphthyl/Phenoxy), 7,46 (m, 1H, Naphthyl), 7,34 (m, 1H, Phenoxy), 7,16 (d, 1H, Phenoxy, *J* = 8,9 Hz), 4,86 (d, 1H, OH, *J* = 4,8 Hz), 4,84 (s, 2H, CH₂-Naphthyl), 4,06 (t, 2H, CH₂, *J* = 6,4 Hz), 4,03 (m, 1H Cyclopentan), 3,95 (m, 1H, Cyclopentan), 3,78 (m, 1H, Cyclopentan), 2,30 (m, 1H, Cyclopentan), 2,25 (m, 2H, CH₂), 2,05 (m, 1H, Cyclopentan), 1,95 (m, 2H, CH₂), 1,60 (m, 1H, Cyclopentan), 1,55 (m, 1H, Cyclopentan)

HR-ESI-MS [M + Na]⁺ ber.: 510,1215 [M + Na]⁺ gef.: 510,1235

***N*-[*(1S,2S,4S)*-4-(1,4-Dihydronaphthalen-1-ylmethoxy)-2-hydroxycyclopentyl]-4-phenoxybutanamid (131F)**



Herstellung Nach **AAV 9** aus entsprechend substituiertem Harz **71** und 0,02 mmol Templat **XIV**.

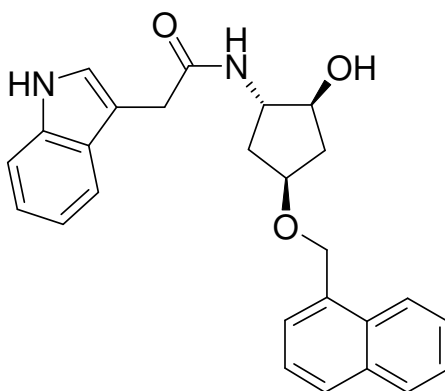
Ausbeute 97%

Reinheit HPLC nach MPLC = 100% (254 nm)

¹H-NMR (500 MHz, [D₆]-DMSO) = δ (ppm) 8,10 (d, 1H, Naphthyl, *J* = 8,9 Hz), 7,93 (m, 1H, Naphthyl), 7,87 (d, 1H, NH, *J* = 8,2 Hz), 7,83 (d, 1H, Naphthyl, *J* = 7,3 Hz), 7,53 (m, 3H, Naphthyl), 7,47 (m, 1H, Naphthyl), 7,27 (m, 2H, Phenoxy), 6,91 (m, 3H, Phenoxy), 4,87 (d, 1H, OH), 4,85 (s, 2H, CH₂), 4,04 (m, 1H, Cyclopentan), 3,95 (m, 3H, Cyclopentan überlappt CH₂), 3,79 (m, 1H, Cyclopentan), 2,30 (m, 1H, Cyclopentan), 2,24 (t, 2H, CH₂, *J* = 7,6 Hz), 2,05 (m, 1H, Cyclopentan), 1,92 (m, 2H, CH₂), 1,64-1,53 (m, 2H, Cyclopentan)

HR-ESI-MS [M + H]⁺ ber.: 420,2175 [M + H]⁺ gef.: 420,2150

***N*-[*(1S,2S,4S)*-4-(1,4-Dihydronaphthalen-1-ylmethoxy)-2-hydroxycyclopentyl]-2-(1*H*-indol-3-yl)acetamid (131G)**

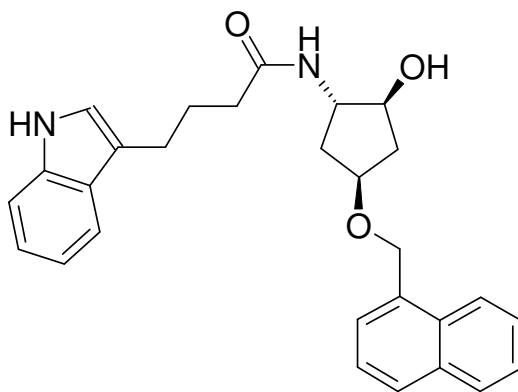


Herstellung Nach **AAV 9** aus entsprechend substituiertem Harz **71** und 0,02 mmol Templat **XIV**.

Ausbeute 80%

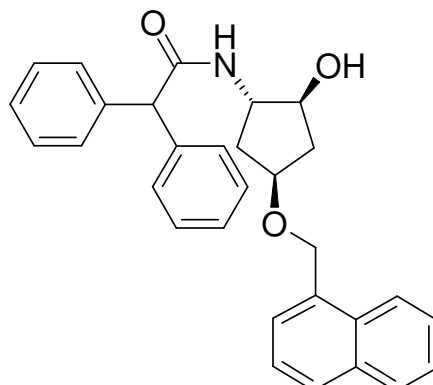
Reinheit HPLC nach MPLC = 98,88% (254 nm)
¹H-NMR (500 MHz, [D₆]-DMSO) = δ (ppm) 10,81 (s, 1H, NH-Indol), 8,07 (d, 1H, Naphthyl, *J* = 8,0 Hz), 7,93 (m, 2H, Naphthyl), 7,86 (d, 1H, NH, *J* = 8,0 Hz), 7,54 (m, 4H, Naphthyl/Indol), 7,46 (m, 1H, Naphthyl), 7,33 (d, 1H, Indol, *J* = 8,2 Hz), 7,17 (m, 1H, Indol), 7,05 (m, 1H, Indol), 6,96 (m, 1H, Indol), 4,87 (d, 1H, OH, *J* = 4,8 Hz), 4,84 (s, 2H, CH₂-Naphthyl), 4,06 (m, 1H, Cyclopentan), 3,94 (m, 1H, Cyclopentan), 3,81 (m, 1H, Cyclopentan), 3,49 (s, 2H, CH₂), 2,34-2,28 (m, 1H, Cyclopentan), 2,06 (m, 1H, Cyclopentan), 1,64 (m, 1H, Cyclopentan), 1,56 (m, 1H, Cyclopentan)
 HR-ESI-MS [M + H]⁺ ber.: 415,2022 [M + H]⁺ gef.: 415,2032

***N*-[(1*S*,2*S*,4*S*)-4-(1,4-Dihydronaphthalen-1-ylmethoxy)-2-hydroxycyclopentyl]-2-(1*H*-indol-3-yl)butanamid (131H)**



Herstellung Nach **AAV 9** aus entsprechend substituiertem Harz **71** und 0,02 mmol Templat **XIV**.
 Ausbeute 90%
 Reinheit HPLC nach MPLC = 99,13% (254 nm)
¹H-NMR (500 MHz, [D₆]-DMSO) = δ (ppm) 10,72 (s, 1H, NH-Indol), 8,08 (d, 1H, Naphthyl, *J* = 8,5 Hz), 7,93 (m, 1H, Naphthyl), 7,87 (d, 1H, NH, *J* = 8,3 Hz), 7,75 (d, 1H, Naphthyl, *J* = 7,1 Hz), 7,52 (m, 3H, Naphthyl), 7,46 (m, 2H, Naphthyl überlappt Indol), 7,32 (d, 1H, Indol, *J* = 8,3 Hz), 7,09 (m, 1H, Indol), 7,04 (m, 1H, Indol), 6,95 (m, 1H, Indol), 4,86 (d, 1H, OH, *J* = 4,6 Hz), 4,85 (s, 2H, CH₂-Naphthyl), 4,04 (m, 1H, Cyclopentan), 3,94 (m, 1H, Cyclopentan), 3,79 (m, 1H, Cyclopentan), 2,66 (t, 2H, CH₂, *J* = 7,4 Hz), 2,30 (m, 1H, Cyclopentan), 2,13 (t, 2H, CH₂, *J* = 7,4 Hz), 2,05 (m, 1H, Cyclopentan), 1,86 (m, 2H, CH₂), 1,64-1,53 (m, 2H, Cyclopentan)
 HR-ESI-MS [M + H]⁺ ber.: 443,2335 [M + H]⁺ gef.: 443,2357

***N*-[(1*S*,2*S*,4*S*)-4-(1,4-Dihydronaphthalen-1-ylmethoxy)-2-hydroxycyclopentyl]-2,2-diphenylacetamid (131I)**



Herstellung Nach **AAV 9** aus entsprechend substituiertem Harz **71** und 0,02 mmol Templat **XIV**.

Ausbeute 93%

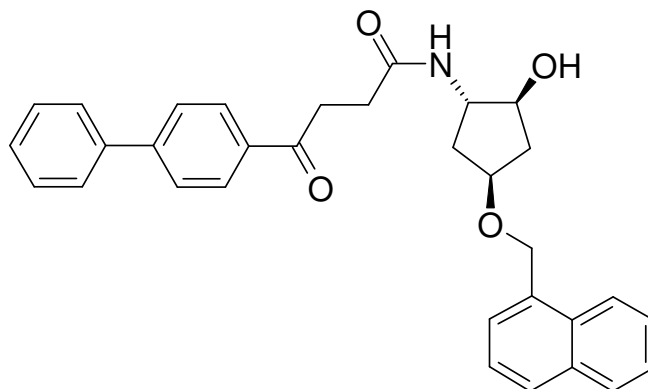
Reinheit HPLC nach MPLC = 100% (254 nm)

¹H-NMR (500 MHz, [D₆]-DMSO) = δ (ppm) 8,29 (d, 1H, Naphthyl, *J* = 7,1 Hz), 8,07 (m, 1H, Naphthyl), 7,93 (m, 1H, Naphthyl), 7,86 (d, 1H, NH, *J* = 8,3 Hz), 7,57-7,50 (m, 3H, Naphthyl), 7,46 (m, 1H, Naphthyl), 7,29 (m, 8H, Biphenyl), 7,21 (m, 2H, Biphenyl), 4,92 (s, 1H, CH), 4,86 (m, 1H, OH), 4,84 (m, 2H, CH₂-Naphthyl), 4,04 (m, 1H, Cyclopentan), 3,95 (m, 1H, Cyclopentan), 3,82 (m, 1H, Cyclopentan), 2,30 (m, 1H, Cyclopentan), 2,09 (m, 1H, Cyclopentan), 1,64-1,53 (m, 2H, Cyclopentan)

HR-ESI-MS [M + Na]⁺ ber.: 474,2045

[M + Na]⁺ gef.: 474,2051

***N*-[(1*S*,2*S*,4*S*)-4-(1,4-Dihydronaphthalen-1-ylmethoxy)-2-hydroxycyclopentyl]-4-(1,1'-biphenyl-4-yl)-4-oxobutanamid (131J)**



Herstellung Nach **AAV 9** aus entsprechend substituiertem Harz **71** und 0,02 mmol Templat **XIV**.

Ausbeute 94%

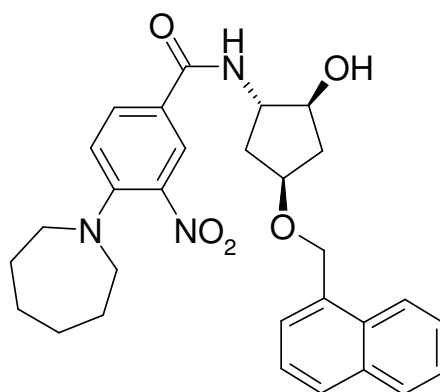
Reinheit HPLC nach MPLC = 86,49% (254 nm)

¹H-NMR (500 MHz, [D₆]-DMSO) = δ (ppm) 8,09 (d, 1H, Naphthyl, *J* = 7,3 Hz), 8,06 (m, 2H, Naphthyl überlappt Biphenyl), 7,94 (m, 1H, Naphthyl), 7,90-7,86 (m, 2H, Biphenyl überlappt NH), 7,84 (m, 2H, Biphenyl), 7,75 (m, 2H, Biphenyl), 7,57-7,46 (m, 6H, Biphenyl überlappt Naphthyl), 7,43 (m, 1H, Naphthyl), 4,86 (m, 3H, OH überlappt CH₂), 4,07 (m, 1H, Cyclopentan), 3,93 (m, 1H, Cyclopentan), 3,81 (m, 1H, Cyclopentan), 3,26 (m, 2H, CH₂), 2,50 (m, 2H, DMSO überlappt CH₂), 2,33 (m, 1H, Cyclopentan), 2,07 (m, 1H, Cyclopentan), 1,65 (m, 1H, Cyclopentan), 1,56 (m, 1H, Cyclopentan)

HR-ESI-MS [M + H]⁺ ber.: 494,2331

[M + H]⁺ gef.: 494,2337

4-Azepan-1-yl-N-[(1*R*,2*R*,4*S*)-4-(1,4-dihydronaphthalen-1-ylmethoxy)-2-hydroxycyclopentyl]-3-nitrobenzamid (131K)



Herstellung Nach **AAV 9** aus entsprechend substituiertem Harz **71** und 0,02 mmol Templat **XIV**.

Ausbeute 52%

Reinheit HPLC nach MPLC = 86,90% (254 nm)

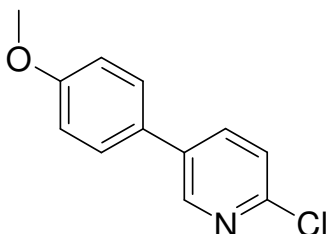
¹H-NMR (500 MHz, [D₆]-DMSO) = δ (ppm) 8,26 (m, 2H, Phenyl überlappt NH), 8,13 (d, 1H, Naphthyl, *J* = 8,3 Hz), 7,95-7,86 (m, 3H, Phenyl überlappt Naphthyl), 7,59-7,45 (m, 4H, Naphthyl), 7,23 (d, 1H, Phenyl, *J* = 9,2 Hz), 4,91 (d, 1H, OH, *J* = 5,3 Hz), 4,88 (s, 2H, CH₂-Naphthyl), 4,17 (m, 1H, Cyclopentan), 4,09 (m, 1H, Cyclopentan), 3,98 (m, 1H, Cyclopentan), 3,27 (m, 4H, Cycloheptan), 2,36 (m, 1H, Cyclopentan), 2,13 (m, 1H, Cyclopentan), 1,75 (m, 5H, Cycloheptan überlappt Cyclopentan), 1,60 (m, 1H, Cyclopentan), 1,49 (m, 4H, Cycloheptan)

HR-ESI-MS [M + H]⁺ ber.: 504,2498

[M + H]⁺ gef.: 504,2479

9.6 Substanzen zu Kapitel 6

2-Chlor-5-(4-methoxyphenyl)pyridin (135)



Herstellung Die verwendeten Lösungsmittel Toluol (6 ml), Ethanol (5 ml) und 2 Äquivalente (2,1 ml) wässrige Kaliumcarbonatlösung werden in einem Zweihalskolben sorgfältig entgast und die Apparatur wird während der gesamten Reaktion unter Inertgas (Argon) betrieben. In dieser Mischung werden 0,5 g (2,13 mmol) kommerziell erhältliches 4-Iodanisol und 1,2 Äquivalente 2-Chlor-5-pyridinboronsäure gelöst. Zu dieser Lösung werden jeweils 3 mol% Tetrakis-triphenylphosphinpalladium(0) (74 mg) und [1,1'-Bis(diphenylphosphin)ferrocen]palladium(II)chlorid (52 mg) gegeben. Der Ansatz wird 4 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen wird demineralisiertes Wasser zum Ansatz gegeben und die wässrige Phase mit Ethylacetat gewaschen. Die gesammelten organischen Phasen werden über eine kurze Säule mit Kieselgel gegeben, um das Palladium chromatographisch zu entfernen. Die gesammelten Fraktionen werden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und überschüssiges Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch aufgereinigt (Dichlormethan 100%). Das Produkt wird nach Einengen der produktenthaltenden Fraktionen als Feststoff gewonnen.

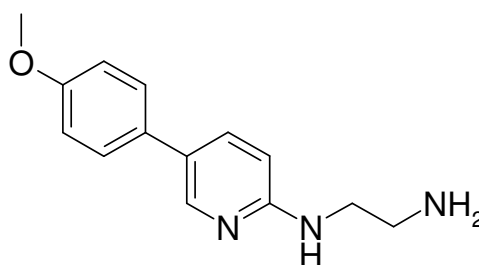
Ausbeute 67% (0,314 g)

Reinheit 98,3%

¹H-NMR (500 MHz, [D₆]-DMSO) = δ (ppm) 8,68 (d, 1H, Pyridin, *J* = 2,5 Hz), 8,11-8,09 (dd, 1H, Pyridin, *J* = 2,6/8,3 Hz), 7,69 (m, 2H, Phenyl), 7,55 (d, 1H, Pyridin, *J* = 8,3 Hz), 7,06 (m, 2H, Phenyl), 3,81 (s, 3H, CH₃)

Elementaranalyse	%C ber.: 65,61	%C gef.: 65,54
	%H ber.: 4,59	%H gef.: 4,75
	%N ber.: 6,38	%N gef.: 6,38
	%Cl ber.: 16,14	%Cl gef.: 15,14

***N*-[5-(4-Methoxyphenyl)pyridin-2-yl]ethan-1,2-diamin (Templat XV)**



Herstellung 0,25 g (1,14 mmol) 2-Chlor-5-(4-Methoxyphenyl)pyridin werden in 10 Äquivalenten (764 µl) Ethylendiamin vorgelegt und auf 140 °C für 24 Stunden erhitzt. Nach Abkühlung auf Raumtemperatur wird die Suspension in Methanol aufgenommen und am Rotationsverdampfer bis zur Trockene eingeeengt. Um überschüssiges Ethylendiamin zu entfernen wird der Ansatz mit wenig Ether gewaschen. Das Amin wird mit Hilfe von Salzsäuregas in das korrespondierende Hydrochlorid überführt, um einerseits einen zusätzlichen Reinigungsschritt in der Synthese zur Verfügung zu haben und andererseits eine hohe Lagerstabilität des Produktes zu erzielen. Zur Freisetzung der freien Base wird das Hydrochlorid in Methanol gelöst und über einen stark basischen Ionenaustauscher eluiert.

Ausbeute 68% (0,221 g)

Reinheit HPLC nach MPLC = 98,04% (254 nm)

¹H-NMR (500 MHz, [D₆]-DMSO) = δ (ppm) 8,24 (m, 1H, Pyridin), 7,65 (dd, 1H, Pyridin, *J* = 2,5/8,7 Hz), 7,47 (m, 2H, Phenyl), 6,97 (m, 2H, Phenyl), 6,68 (t, 1H, NH, *J* = 5,7 Hz), 6,57 (m, 1H, Pyridin), 4,64 (bs, 2H, NH₂), 3,76 (s, 3H, CH₃), 3,37 (q, 2H, CH₂, *J* = 6,2/11,9 Hz), 2,83 (t, 2H, CH₂, *J* = 6,2 Hz)

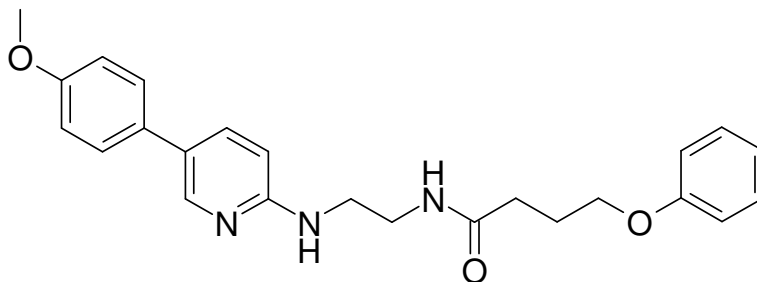
¹³C-NMR (126 MHz, [D₆]-DMSO) = δ (ppm) 158,62, 158,55 145,50, 135,24, 131,25, 127,04 (2C), 123,98, 114,92 (2C), 108,51, 55,69 (CH₃), 44,98, 41,78

IR 2958 cm⁻¹, 1609 cm⁻¹, 1508 cm⁻¹, 808 cm⁻¹

ESI-MS [M + H]⁺ ber.: 244,1449 [M + H]⁺ gef.: 244,1479

Schmelzp. 123 °C

***N*-{2-[5-(4-Methoxyphenyl)pyridin-2-yl]amino}ethyl)-4-phenoxybutanamid (137)**



Herstellung Aktivierung des entsprechend substituierten Harzes **5** nach **AAV 7** und anschließend Übertragung auf 0,02 mmol Templat **XV** nach **AAV 9**.

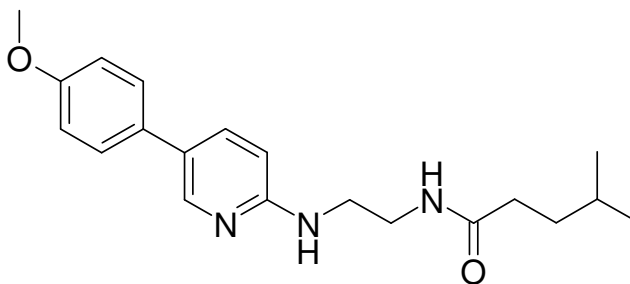
Ausbeute 93%

Reinheit HPLC nach MPLC = 95,68% (254 nm)

¹H-NMR (500 MHz, [D₆]-DMSO) = δ (ppm) 8,22 (m, 1H, Pyridin), 7,96 (t, 1H, NH, *J* = 5,5 Hz), 7,63 (dd, 1H, Pyridin, *J* = 2,5/8,7 Hz), 7,48 (m, 2H, Phenyl), 7,26 (m, 2H, Phenoxy), 6,97 (m, 2H, Phenyl), 6,90 (m, 3H, Phenoxy), 6,58 (t, 1H, NH, *J* = 5,7 Hz), 6,53 (m, 1H, Pyridin), 3,94 (t, 2H, CH₂, *J* = 6,4 Hz), 3,76 (s, 3H, CH₃), 3,24 (m, 2H, CH₂), 2,50 (m, 2H, DMSO überlappt CH₂), 2,24 (t, 2H, CH₂, *J* = 7,4 Hz), 1,93 (m, 2H, CH₂)

HR-ESI-MS [M + H]⁺ ber.: 406,2130 [M + H]⁺ gef.: 406,2103

***N*-{2-[5-(4-Methoxyphenyl)pyridin-2-yl]amino}ethyl)-4-methylpentanamid (138)**



Herstellung Aktivierung des entsprechend substituierten Harzes **5** nach **AAV 7** und anschließend Übertragung auf 0,02 mmol Templat **XV** nach **AAV 9**.

Ausbeute 80%

Reinheit HPLC nach MPLC = 98,17% (254 nm)

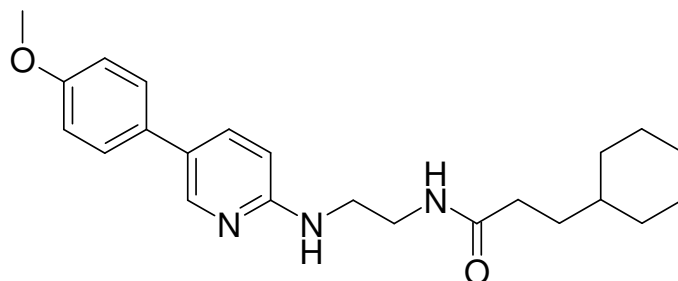
¹H-NMR (500 MHz, [D₆]-DMSO) = δ (ppm) 8,23 (m, 1H, Pyridin), 7,87 (t, 1H, NH, *J* = 5,5 Hz), 7,64 (dd, 1H, Pyridin, *J* = 2,5/8,4 Hz), 7,48 (m, 2H, Phenyl), 6,97 (m, 2H, Phenyl), 6,57 (t, 1H, NH, *J* = 5,7 Hz), 6,52 (m, 1H, Pyridin), 3,76 (s, 3H, CH₃), 3,22 (m, 2H, CH₂), 2,50 (m, 2H, DMSO überlappt CH₂), 2,06 (t, 2H, CH₂, *J* = 7,7 Hz), 1,48 (m, 1H, CH), 1,39 (m, 2H, CH₂), 0,84 (m, 6H, CH₃, *J* = 6,6 Hz)

HR-ESI-MS

[M + H]⁺ ber.: 342,2181

[M + H]⁺ gef.: 342,2188

**3-Cyclohexyl-*N*-{2-[5-(4-methoxyphenyl)pyridin-2-yl]amino}ethyl)propanamid
(139)**



Herstellung Aktivierung des entsprechend substituierten Harzes **5** nach **AAV 7** und anschließend Übertragung auf 0,02 mmol Templat **XV** nach **AAV 9**.

Ausbeute 88%

Reinheit HPLC nach MPLC = 95,33% (254 nm)

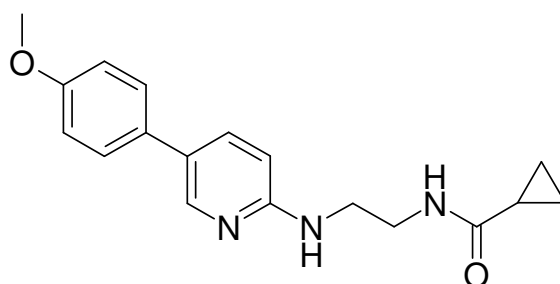
¹H-NMR (500 MHz, [D₆]-DMSO) = δ (ppm) 8,22 (m, 1H, Pyridin), 7,85 (t, 1H, NH, *J* = 5,5 Hz), 7,64 (dd, 1H, Pyridin, *J* = 2,5/8,7 Hz), 7,49 (m, 2H, Phenyl), 6,97 (m, 2H, Phenyl), 6,56 (t, 1H, NH, *J* = 5,5 Hz), 6,53 (m, 1H, Pyridin), 3,76 (s, 3H, CH₃), 3,22 (m, 2H, CH₂), 2,50 (m, 2H, DMSO überlappt CH₂), 2,06 (m, 2H, CH₂), 1,61 (m, 5H, Cyclohexan), 1,38 (m, 2H, CH₂), 1,14 (m, 4H, Cyclohexan), 0,84 (m, 2H, Cyclohexan)

HR-ESI-MS

[M + H]⁺ ber.: 382,2494

[M + H]⁺ gef.: 382,2473

***N*-{2-[5-(4-Methoxyphenyl)pyridin-2-yl]amino}ethyl)cyclopropancarboxamid
(140)**



Herstellung Aktivierung des entsprechend substituierten Harzes **5** nach **AAV 7** und anschließend Übertragung auf 0,02 mmol Templat **XV** nach **AAV 9**.

Ausbeute 78%

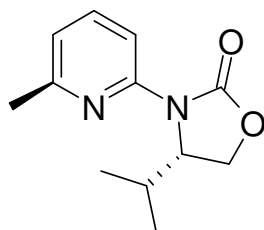
Reinheit HPLC nach MPLC = 95,00% (254 nm)

¹H-NMR (500 MHz, [D₆]-DMSO) = δ (ppm) 8,23 (m, 1H, Pyridin), 8,16 (m, 1H, NH), 7,64 (m, 1H, Pyridin), 7,49 (m, 2H, Phenyl), 6,97 (m, 2H, Phenyl), 6,60 (t, 1H, NH, *J* = 5,7 Hz), 6,53 (m, 1H, Pyridin), 3,76 (s, 3H, CH₃), 3,25 (m, 2H, CH₂), 2,50 (m, 2H, DMSO überlappt CH₂), 1,52 (m, 1H, CH), 0,67 (m, 2H, CH₂-Cyclopropan), 0,62 (m, 2H, CH₂-Cyclopropan)

HR-ESI-MS [M + H]⁺ ber.: 312,1712 [M + H]⁺ gef.: 312,1695

9.7 Substanzen zu Kapitel 7

(4*S*)-4-Isopropyl-3-(6-methylpyridin-2-yl)-1,3-oxazolidin-2-on (142)



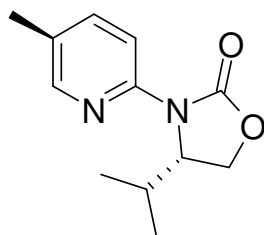
Herstellung 246 mg (1,96 mmol) (S)-4-Isopropyl-2-oxazolidinon, 99% (Auxiliar), 5 mol% Kupferiodid (18,6 mg) und 560 mg (4,04 mmol) Kaliumcarbonat und werden in ein Schlenkrohr gegeben und evakuiert. Unter einem leichten Argonstrom werden 7 ml Toluol, 1 g (7,84 mmol, 4 Äquivalente) 2-Chlor-4-picolin und 11 mol% *N,N'*-Dimethylethylendiamin hinzugefügt und auf 140 °C erhitzt. Nach 24 Stunden wird der Ansatz auf RT abgekühlt und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wird in Ethylacetat aufgenommen und über eine kurze Kieselgelsäule gegeben. Abschließend wird der abotierte Ansatz säulenchromatographisch aufgereinigt (Elutionsmittel 70% Hexan, 30% Ethylacetat).

Ausbeute 43% (0,7 g)

¹H-NMR (500 MHz, [D₆]-DMSO) = δ (ppm) 7,82 (d, 1H, Pyridin, *J* = 8,3 Hz), 7,71 (t, 1H, Pyridin, *J* = 8,3 Hz), 7,00 (d, 1H, Pyridin, *J* = 7,3 Hz), 4,79 (m, 1H, CH-Oxazolidinon), 4,40 (t, 1H, CH₂, *J* = 8,8 Hz), 4,32 (dd, 1H, CH₂, *J* = 3,7/8,9 Hz), 2,41 (s, 3H, Methyl), 2,38 (m, 1H, CH-Isopropyl), 0,88 (d, 3H, CH₃, *J* = 7,1 Hz), 0,74 (d, 3H, CH₃, *J* = 7,1 Hz)

¹³C-NMR (126 MHz, [D₆]-DMSO) = δ (ppm) 156,89 (C=O), 155,45, 150,19, 139,04, 119,02, 110,98, 63,31, 58,95, 27,94, 24,54, 18,07, 14,81

(4S)-4-Isopropyl-3-(5-methylpyridin-2-yl)-1,3-oxazolidin-2-on (144)



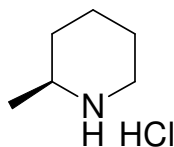
Herstellung Nach der für **142** angegebenen Arbeitsvorschrift aus 246 mg (1,96 mmol) (S)-4-Isopropyl-2-oxazolidinon, 99% (Auxiliar), 5 mol% Kupferiodid (18,6 mg) und 560 mg (4,04 mmol) Kaliumcarbonat, 7 ml Toluol, 1 g (7,84 mmol, 4 Äquivalente) 6-Chlor-2-picolin und 11 mol% N,N'-Dimethylethylendiamin.

Ausbeute 46% (0,8 g)

¹H-NMR (500 MHz, [D₆]-DMSO) = δ (ppm) 8,20 (s, 1H, Pyridin), 7,91 (d, 1H, Pyridin, *J* = 8,5 Hz), 7,67 (m, 1H, Pyridin), 4,76 (m, 1H, CH-Oxazolidinon), 4,40 (m, 1H, CH₂), 4,32 (m, 1H, CH₂), 2,34 (m, 1H, CH-Isopropyl), 2,25 (s, 3H, Methyl), 0,886 (d, 3H, CH₃, *J* = 7,1 Hz), 0,73 (d, 3H, CH₃, *J* = 7,1 Hz)

¹³C-NMR (126 MHz, [D₆]-DMSO) = δ (ppm) 155,46 (C=O), 148,69, 148,04, 139,31, 128,98, 113,78, 63,18, 58,96, 27,81, 18,00, 17,74, 14,59

(2S)-2-Methylpiperidinhydrochlorid (Templat XVI)



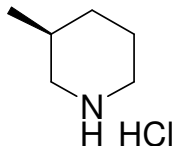
Herstellung Ein Gemisch aus 0,345 g (1,57 mmol) (4S)-4-Isopropyl-3-(5-methylpyridin-2-yl)-1,3-oxazolidin-2-on, 14 ml Essigsäure und 0,14 g Pd(OH)₂/C werden in einem Autoklaven bei 100 bar und 40 °C für 22 Std. gerührt. Auf den Ausschluss von Luft oder Feuchtigkeit muss nicht geachtet werden. Anschließend wird die Hydrierlösung durch eine Celiteschicht filtriert, die mit MeOH gewaschen wird. Zur gelbgefärbten Lösung werden 264 µl konz. Salzsäure gegeben, das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und an der Ansatz an die Ölpumpe gehängt. Wiederholtes Waschen des verbliebenen Feststoffs mit Diethylether ergibt das gewünschte Produkt in hoher Ausbeute.

Ausbeute 80% (0,17 g)

¹H-NMR (500 MHz, [D₆]-DMSO) = δ (ppm) 9,16 (bs, 2H, NH₂), 3,16 (d, 1H, CH-Piperidin, *J* = 12,6 Hz), 3,03 (s, 1H, CH-Piperidin), 2,77 (m, 1H, CH-Piperidin), 1,73 (m, 3H, CH-Piperidin), 1,59 (m, 1H, CH-Piperidin), 1,41 (m, 2H, CH-Piperidin), 1,23 (d, 3H, CH₃, *J* = 6,6 Hz)

^{13}C -NMR (126 MHz, $[\text{D}_6]$ -DMSO) = δ (ppm) 52,24, 43,93, 30,53, 22,32, 22,09, 19,35
IR 2944 cm^{-1} , 2820 cm^{-1} , 1577 cm^{-1}

(3S)-3-Methylpiperidinhydrochlorid (Templat XVII)



Herstellung Nach der für **Templat XVI** angegebenen Arbeitsvorschrift aus einem Gemisch aus 0,502 g (2,28 mmol) (4S)-4-Isopropyl-2-(5-methylpyridin-2-yl)-1,3-oxazolidin-2-on, 19 ml Essigsäure und 0,18 g $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$.

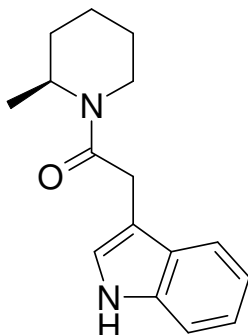
Ausbeute 88% (0,27 g)

^1H -NMR (500 MHz, $[\text{D}_6]$ -DMSO) = δ (ppm) 9,03 (bs, 2H, NH_2), 3,10 (m, 2H, CH-Piperidin), 2,68 (m, 1H, CH-Piperidin), 2,42 (m, 1H, CH-Piperidin), 1,80 (m, 1H, CH-Piperidin), 1,72-1,61 (m, 3H, CH-Piperidin), 1,10 (m, 1H, CH-Piperidin), 0,88 (d, 3H, CH_3 , $J = 6,6$ Hz)

^{13}C -NMR (126 MHz, $[\text{D}_6]$ -DMSO) = δ (ppm) 49,60, 43,49, 30,82, 28,54, 22,27, 19,18

IR 3422 cm^{-1} , 1651 cm^{-1}

2-(1*H*-Indol-3-yl)essigsäure)-(2S)-2-methylpiperidid (149)



Herstellung Nach **AAV 9** aus entsprechend substituiertem Harz **71** und 3 ml einer Stammlösung von **Templat XVI** (90 mg Amin in 25 ml THF).

Ausbeute 76%

Reinheit HPLC nach MPLC = 82,45% (254 nm)

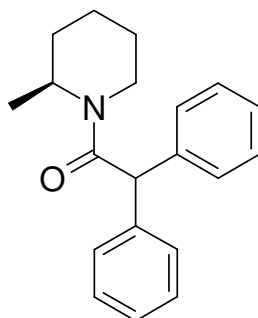
^1H -NMR (500 MHz, $[\text{D}_6]$ -DMSO) = δ (ppm) 10,82 (s, 1H, NH-Indol), 7,54 (m, 1H, Indol), 7,33 (d, 1H, Indol, $J = 8,3$ Hz), 7,14 (s, 1H, Indol), 7,06 (m, 1H, Indol), 6,96 (m, 1H, Indol), 3,72 (m, 2H, CH-Piperidin überlappt CH_2), 3,25 (m, 1H, CH-Piperidin überlappt H_2O), 2,53 (m, 1H, CH-Piperidin überlappt DMSO), 2,47 (m, 1H, DMSO überlappt CH-Piperidin), 1,54-1,43 (m, 5H, CH-Piperidin), 1,03 (d, 3H, CH_3 , $J = 6,8$ Hz)

HR-ESI-MS

[M + Na]⁺ ber.: 279,1473

[M + H]⁺ gef.: 279,1456

2-(Diphenylessigsäure)-(2S)-2-methylpiperidid (150)



Herstellung Nach **AAV 9** aus entsprechend substituiertem Harz **71** und 3 ml einer Stammlösung von **Templat XVI** (90 mg Amin in 25 ml THF).

Ausbeute 68%

Reinheit HPLC nach MPLC = 94,56% (254 nm)

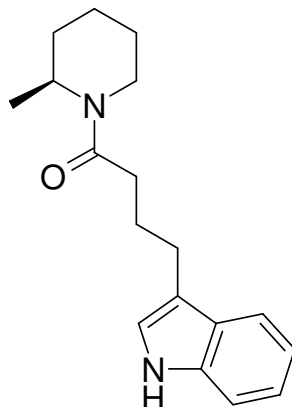
¹H-NMR (500 MHz, [D₆]-DMSO) = δ (ppm) 7,27 (m, 10H, Biphenyl), 5,45 (s, 1H, CH), 4,35 (m, 1H, CH-Piperidin), 3,33 (m, 1H, H₂O überlappt CH-Piperidin), 2,53 (m, 1H, DMSO überlappt CH-Piperidin), 2,47 (m, 1H, DMSO überlappt CH-Piperidin), 1,60-1,35 (m, 5H, CH- Piperidin), 1,03 (m, 3H, CH₃)

HR-ESI-MS

[M + Na]⁺ ber.: 316,1677

[M + Na]⁺ gef.: 316,1673

4-(1*H*-Indol-3-yl)butansäure)-(2S)-2-methylpiperidid (151)



Herstellung Nach **AAV 9** aus entsprechend substituiertem Harz **71** und 3 ml einer Stammlösung von **Templat XVI** (90 mg Amin in 25 ml THF).

Ausbeute 64%

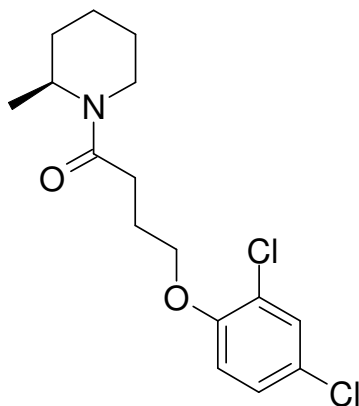
Reinheit HPLC nach MPLC = 98,48% (254 nm)

¹H-NMR (500 MHz, [D₆]-DMSO) = δ (ppm) 10,72 (bs, 1H, NH-Indol), 7,50 (d, 1H, Indol, *J* = 7,8 Hz), 7,32 (d, 1H, Indol, *J* = 8,0 Hz), 7,09 (m, 1H, Indol), 7,04 (m, 1H, Indol), 6,95 (m, 1H, Indol), 3,60 (m, 1H, CH-Piperidin), 3,27 (m, 1H, CH-Piperidin), 2,69 (t, 2H, CH₂, *J* = 7,3 Hz), 2,52 (m, 1H,

DMSO überlappt CH-Piperidin), 2,47 (m, 1H, DMSO überlappt CH-Piperidin), 2,28 (m, 2H, CH₂), 1,86 (m, 2H, CH₂), 1,57-1,47 (m, 5H, CH-Piperidin), 1,07 (m, 3H, CH₃)

HR-ESI-MS [M + Na]⁺ ber.: 307,1786 [M + Na]⁺ gef.: 307,1771

4-(2,4-Dichlorphenoxybutansäure)-(2S)-2-methylpiperidid (152)



Herstellung Nach **AAV 9** aus entsprechend substituiertem Harz **71** und 3 ml einer Stammlösung von **Templat XVI** (90 mg Amin in 25 ml THF).

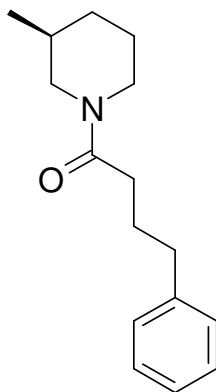
Ausbeute 68%

Reinheit HPLC nach MPLC = 86,06% (254 nm)

¹H-NMR (500 MHz, [D₆]-DMSO) = δ (ppm) 7,56 (d, 1H, Phenoxy, *J* = 2,5 Hz), 7,35 (dd, 1H, Phenoxy, *J* = 2,5/8,9 Hz), 7,18 (d, 1H, Phenoxy, *J* = 8,7 Hz), 4,08 (m, 3H, CH₂ überlappt CH-Piperidin), 3,33 (m, 1H, H₂O überlappt CH-Piperidin), 2,53 (m, 1H, DMSO überlappt CH-Piperidin), 2,47 (m, 1H, DMSO überlappt CH-Piperidin), 2,47 (m, 2H, CH₂), 1,94 (m, 2H, CH₂), 1,59-1,50 (m, 5H, CH-Piperidin), 1,05 (m, 3H, CH₃)

HR-ESI-MS [M + Na]⁺ ber.: 352,0847 [M + Na]⁺ gef.: 352,0855

4-(Phenylbutansäure)-(3S)-3-methylpiperidid (153)

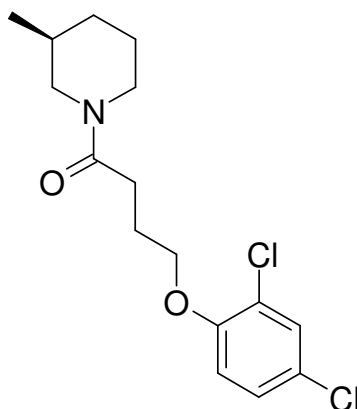


Herstellung Nach **AAV 9** aus entsprechend substituiertem Harz **71** und 4 ml einer Stammlösung von **Templat XVII** (65 mg Amin in 25 ml THF).

Ausbeute 88%

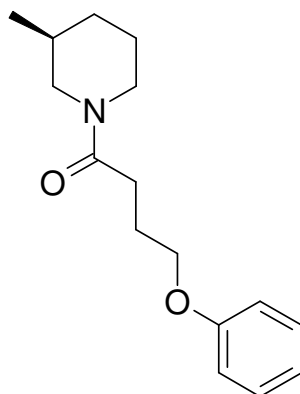
Reinheit HPLC nach MPLC = 100% (254 nm)
¹H-NMR (500 MHz, [D₆]-DMSO) = δ (ppm) 7,27 (m, 2H, Phenyl), 7,18 (m, 3H, Phenyl), 4,19 (m, 1H, CH-Piperidin), 3,63 (m, 1H, CH-Piperidin), 2,58 (m, 3H, CH₂ überlappt CH-Piperidin), 2,50 (m, 1H, DMSO überlappt CH-Piperidin), 2,28 (t, 2H, CH₂, *J* = 7,3 Hz), 1,77 (m, 3H, CH₂ überlappt CH-Piperidin), 1,60 (m, 1H, CH-Piperidin), 1,49-1,37 (m, 1H, CH-Piperidin), 1,28 (m, 1H, CH-Piperidin), 1,10 (m, 1H, CH-Piperidin), 0,83 (d, 3H, CH₃, *J* = 6,6 Hz)
 HR-ESI-MS [M + H]⁺ ber.: 246,1857 [M + H]⁺ gef.: 246,1861

4-(2,4-Dichlorphenoxybutansäure)-(3*S*)-3-methylpiperidid (154)



Herstellung Nach **AAV 9** aus entsprechend substituiertem Harz **71** und 4 ml einer Stammlösung von **Templat XVII** (65 mg Amin in 25 ml THF)
 Ausbeute 90%
 Reinheit HPLC nach MPLC = 86,06% (254 nm)
¹H-NMR (500 MHz, [D₆]-DMSO) = δ (ppm) 7,55 (d, 1H, Phenoxy, *J* = 2,52 Hz), 7,35 (dd, 1H, Phenoxy, *J* = 2,6/7,8 Hz), 7,17 (d, 1H, Phenoxy, *J* = 8,9 Hz), 4,20 (m, 1H, CH-Piperidin), 4,08 (t, 2H, CH₂, *J* = 6,4 Hz), 3,71 (m, 1H, CH-Piperidin), 2,63 (m, 1H, CH-Piperidin), 2,50 (m, 1H, DMSO überlappt CH-Piperidin), 2,47 (m, 2H, CH₂), 1,94 (m, 2H, CH₂), 1,72 (m, 1H, CH-Piperidin), 1,59 (m, 1H, CH-Piperidin), 1,50-1,23 (m, 2H, CH-Piperidin), 1,10 (m, 1H, CH-Piperidin), 0,83 (m, 3H, CH₃)
 HR-ESI-MS [M + Na]⁺ ber.: 352,0847 [M + Na]⁺ gef.: 352,0833

4-(Phenoxybutansäure)-(3*S*)-3-methylpiperidid (155)



Herstellung Nach **AAV 9** aus entsprechend substituiertem Harz **71** und 4 ml einer Stammlösung von **Templat XVII** (65 mg Amin in 25 ml THF)

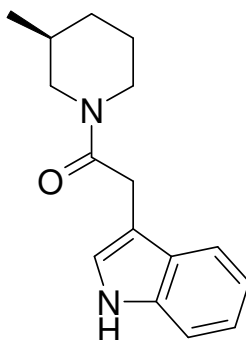
Ausbeute 92%

Reinheit HPLC nach MPLC = 98,92% (254 nm)

¹H-NMR (500 MHz, [D₆]-DMSO) = δ (ppm) 7,27 (m, 2H, Phenoxy), 6,91 (m, 3H, Phenoxy), 4,22 (m, 1H, CH-Piperidin), 3,97 (t, 2H, CH₂, *J* = 6,4 Hz), 3,73 (m, 1H, CH-Piperidin), 2,59 (m, 1H, CH-Piperidin), 2,50 (m, 1H, DMSO überlappt CH-Piperidin), 2,44 (t, 2H, CH₂, *J* = 7,3 Hz), 1,92 (m, 2H, CH₂), 1,72 (m, 1H, CH-Piperidin), 1,61 (m, 1H, CH-Piperidin), 1,52-1,22 (m, 2H, CH-Piperidin), 1,08 (m, 1H, CH-Piperidin), 0,84 (m, 3H, CH₃)

HR-ESI-MS [M + Na]⁺ ber.: 284,1626 [M + Na]⁺ gef.: 284,1624

2-(1*H*-Indol-3-ylacessigsäure)-(3*S*)-3-methylpiperidid (156)



Herstellung Nach **AAV 9** aus entsprechend substituiertem Harz **71** und 4 ml einer Stammlösung von **Templat XVII** (65 mg Amin in 25 ml THF)

Ausbeute 87%

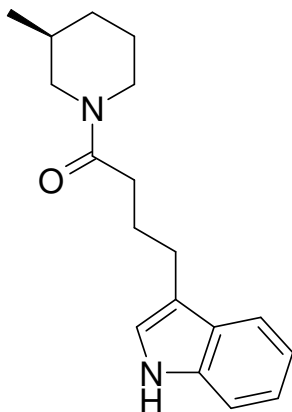
Reinheit HPLC nach MPLC = 98,42% (254 nm)

¹H-NMR (500 MHz, [D₆]-DMSO) = δ (ppm) 10,85 (s, 1H, NH-Indol), 7,55 (m, 1H, Indol), 7,33 (d, 1H, Indol, *J* = 7,3 Hz), 7,17 (m, 1H, Indol), 7,06 (m, 1H, Indol), 6,95 (m, 1H, Indol), 4,22 (m, 1H, CH-Piperidin), 3,86 (m, 1H, CH-Piperidin), 3,73 (m, 2H, CH₂), 2,59 (m, 1H, CH-Piperidin), 2,50 (m, 1H,

DMSO überlappt CH-Piperidin), 1,64 (m, 1H, CH-Piperidin), 1,53-1,45 (m, 1H, CH- Piperidin), 1,35-1,17 (m, 2H, CH-Piperidin), 1,03 (m, 1H, CH-Piperidin), 0,84 dd, 3H, CH₃, $J = 6,6/48,1$ Hz)

HR-ESI-MS [M + H]⁺ ber.: 257,1653 [M + H]⁺ gef.: 257,1656

4-(1*H*-Indol-3-ylbutansäure)-(3*S*)-3-methylpiperidid (157)



Herstellung Nach **AAV 9** aus entsprechend substituiertem Harz **71** und 4 ml einer Stammlösung von **Templat XVII** (65 mg Amin in 25 ml THF)

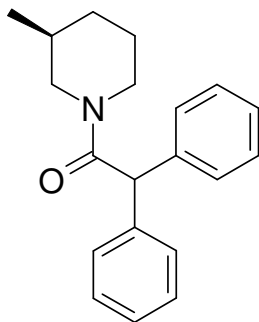
Ausbeute 89%

Reinheit HPLC nach MPLC = 97,70% (254 nm)

¹H-NMR (500 MHz, [D₆]-DMSO) = δ (ppm) 10,72 (bs, 1H, NH-Indol), 7,50 (d, 1H, Indol, $J = 7,8$ Hz), 7,32 (d, 1H, Indol, $J = 8,0$ Hz), 7,09 (m, 1H, Indol), 7,05 (m, 1H, Indol), 6,96 (m, 1H, Indol), 4,20 (m, 1H, CH-Piperidin), 3,64 (m, 1H, CH-Piperidin), 2,69 (t, 2H, CH₂, $J = 7,4$ Hz), 2,56 (m, 1H, CH-Piperidin), 2,50 (m, 1H, DMSO überlappt CH-Piperidin), 2,33 (m, 2H, CH₂), 1,85 (m, 2H, CH₂), 1,71 (m, 1H, CH-Piperidin), 1,58 (m, 1H, CH- Piperidin), 1,45-1,24 (m, 2H, CH-Piperidin), 1,09 (m, 1H, CH-Piperidin), 0,81 (m, 3H, CH₃)

HR-ESI-MS [M + Na]⁺ ber.: 307,1786 [M + Na]⁺ gef.: 307,1783

2-(Diphenylessigsäure)-(3*S*)-3-methylpiperidid (158)



Herstellung Nach **AAV 9** aus entsprechend substituiertem Harz **71** und 4 ml einer Stammlösung von **Templat XVII** (65 mg Amin in 25 ml THF)

Ausbeute 88%

Reinheit HPLC nach MPLC = 98,91% (254 nm)

¹H-NMR (500 MHz, [D₆]-DMSO) = δ (ppm) 7,27 (m, 10H, Biphenyl), 5,50 (d, 1H, CH, *J* = 8,0 Hz), 4,23 (m, 1H, CH-Piperidin), 3,87 (m, 1H, CH-Piperidin), 2,59 (m, 1H, CH-Piperidin), 2,50 (m, 1H, DMSO überlappt CH-Piperidin), 1,62 (m, 1H, CH-Piperidin), 1,53-1,45 (m, 1H, CH-Piperidin), 1,39 (m, 1H, CH-Piperidin), 1,24-1,03 (m, 2H, CH-Piperidin), 0,84 (m, 3H, CH₃)

HR-ESI-MS [M + Na]⁺ ber.: 316,1677 [M + Na]⁺ gef.: 316,1686

Röntgenstrukturanalyse (100)

KRISTALLDATEN

Empirische Formel	C ₁₂ H ₁₈ ClNO ₂
Molekulargewicht	243,72
Kristallgruppe	monoklin
Raumgruppe	P2 (1) / c
Kristallgröße	0,2 x 0,2 x 0,2 mm
Gitterparameter	a = 19,197 Å, α = 90 °C b = 8,7030 Å, β = 100,94 °C c = 7,7340 Å, γ = 90 °C
Zellvolumen	1268,6 Å ³
Röntgendichte	4,1276 g/cm ³
Absorptionskoeffizient	2,558 mm ⁻¹
F (000)	520

MESSDATEN

Temperatur	293 K
Wellenlänge	1,54178 Å
Theta-Bereich	4,69-58,90
Maximale Indices	-21 ≤ h ≤ 20, -9 ≤ k ≤ 9, -6 ≤ l ≤ 8
Gesammelte Reflexe	3637 / 1825 [R _(int) = 0,0647]
Vollständigkeit bis Theta = 58,80	99,9%
Verfeinerungsmethode	Full-matrix least-squares on F ²
Daten / restraints / Parameter	1825 / 9 / 146
Goodness-of-fit on F ²	1,058
R-Wert [I > 2 sigma (I)]	R1 = 0,0428, wR2 = 0,1199
R-Wert für alle Daten	R1 = 0,0523, wR2 = 0,1273
Größte Restelektronendichte	0,222 und -0,280 e ⁻ / Å ³

9.8 Biologische Methoden

Die biologischen Testungen der Verbindungen **27-56** wurden am Schweizerischen Tropeninstitut in Basel, Schweiz durchgeführt. Die dabei angewendeten biologischen Testverfahren sind nach Erregern geordnet im Folgenden kurz aufgeführt.

Plasmodium falciparum

Die antiplasmodiale Aktivität wird mit dem K1-Stamm von *P. falciparum* (resistent gegen Chloroquin und Pyrimethamin) mit einer Variante des [³H]-Hypoxanthin-aufnahme-Assays nach Matile und Pink¹²⁴ bestimmt. Dabei werden infizierte rote Blutkörperchen in RPMI 1640 Medium und 5% Albumax mit fortlaufenden Konzentrationen der Testverbindungen in Mikrotiterplatten versehen. Nach 48 Stunden Inkubationszeit bei 37 °C in Sauerstoff armer Atmosphäre, werden 18,5 kBq [³H]-Hypoxanthin in jede Vertiefung gegeben. Die Proben werden abermals für 24 Stunden inkubiert und anschließend mit destilliertem Wasser gewaschen. Die resultierende Radioaktivität wird mit einem *Betaplate*[®] liquid scintillation counter (Wallace, Zürich, Schweiz) in counts per minute (CPM) für jede einzelne Probe bei verschiedenen Konzentrationen bestimmt und als Prozent der unbehandelten Kontrollproben angegeben. Die IC₅₀-Werte werden aus den erhaltenen sigmoiden Kurven errechnet. Alle Messungen wurden als Doppelmessungen durchgeführt und einmal wiederholt.

Trypanosoma b. rhodesiense

In jede Vertiefung einer Mikrotiterplatte werden 50 µl essentielles Medium nach Baltz et al.¹²⁵ mit 2-Mercaptoethanol und 15% Hitze-Inaktiviertem Pferdeserum gegeben. Es werden Konzentrationsreihen der Testkandidaten von 90 bis 0,123 µg/ml hergestellt. Anschließend werden 10⁴ Blutkreislaufformen von *Trypanosoma b. rhodesiense* STIB 900 in 50 µl in jede Vertiefung gegeben und die Platte bei 37 °C in 5% Kohlenstoffdioxidatmosphäre für 72 Stunden inkubiert. 10 µl Resazurin-Lösung (12,5 mg Resazurin gelöst in 100,0 ml destilliertem Wasser) werden in jede Vertiefung gegeben und die Inkubation wird für 2-4 Stunden fortgesetzt. Abschließend wird die Platte mit einem *Spectramax Gemini XS microplate fluorometer* bei einer Anregungswellenlänge von 536 nm und einer Emissionswellenlänge von 588 nm¹²⁶ vermessen. Die Fluoreszenzentwicklung wird gemessen und als Prozent der Kontrollversuche ausgedrückt. IC₅₀-Werte wurden mit *Softmax Pro* aus den erhaltenen Daten berechnet.

Zur Bestimmung der Zytotoxizität einiger ausgewählter Verbindungen wurde der Test übernommen und an Skelettmuskelmeyoblasten der Ratte (L-6 Zellen) in analoger Art und Weise durchgeführt.

Trypanosoma cruzi

Skelettmuskelmyoblasten der Ratte (L-6 Zellen) werden in eine Mikrotiterplatte gegeben (2000 Zellen/Vertiefung) und mit 100 µl RPMI 1640 Medium mit 10% FBS und L-Glutamin (Resultierende Konzentration $c = 2 \text{ mmol/l}$) vermennt. Nach 24 Stunden wird das Medium entfernt und ersetzt durch 100 µl/Bohrung einer Lösung, die je 5000 trypomastigote Formen der, das β -Galactosidase-Gen Lac Z enthaltenden *T. cruzi* Tulahuen-Zelllinie C2C4, beinhaltet. Nach 48 Stunden Inkubationszeit wird das Medium abermals entfernt und die Zellen entweder mit 100 µl frischem Medium oder aber mit verschiedenen Verdünnungen der Testverbindungen vermennt. Dabei wurden sieben 1:3-Verdünnungen hergestellt, wobei ein Konzentrationsbereich von 90 µg/ml bis 0,123 µg/ml abgedeckt wird. Jede einzelne Probe wurde zweimal angesetzt. Nach 96 Stunden Inkubationszeit werden die Platten mittels eines inversen Mikroskops inspiziert, um sowohl ein Wachstum der Kontrollen, als auch die Sterilität der Proben zu gewährleisten. Anschließend wird das Substrat CPRG/Nonidet (50 µl) in jede Vertiefung gegeben und die innerhalb von 2-6 Stunden ablaufende Farbreaktion wird photometrisch bei 540 nm vermessen. IC₅₀-Werte werden mit *Softmax Pro* aus den erhaltenen Daten berechnet.

Leishmania donovani

50 µl einer 1:1 Mischung aus SM-Medium nach Cunningham und SDM-79-Medium nach Brun et al.¹²⁷ einem pH-Wert von 5,4 und versehen mit 10% Hitze-Inaktiviertem FBS, werden in jede Vertiefung einer Mikrotiterplatte gegeben. Verdünnungen der Testverbindungen werden je zweimal hergestellt, wobei ein Bereich von 30 µg/ml bis 0,041 µg/ml abgedeckt wird. Anschließend werden 10⁵ *Leishmania donovani* Amastigoten (unter axenischen Bedingungen gewachsen) der Zelllinie MHOM/ET/67/L82, enthalten in 50 µl Medium, gegeben und die Platte bei 37 °C in 5% Kohlenstoffdioxidatmosphäre für 72 Stunden inkubiert. 10 µl Resazurin-Lösung (12,5 mg Resazurin gelöst in 100,0 ml destilliertem Wasser) werden in jede Vertiefung gegeben und die Inkubation wird für 2-4 Stunden fortgesetzt. Abschließend wird die Platte mit einem *Spectramax Gemini XS microplate fluorometer* bei einer Anregungswellenlänge von 536 nm und einer Emissionswellenlänge von 588 nm¹²⁶ vermessen. Die Fluoreszenzentwicklung wird gemessen und als Prozent der Kontrollversuche ausgedrückt. IC₅₀-Werte wurden mit *Softmax Pro* aus den erhaltenen Daten berechnet.

Die Testungen der Verbindungen **72-86** wurden an der Purdue Universität in West Lafayette, USA und die der Verbindung **98** an der Umeå Universität in Umeå, Schweden durchgeführt.

Anandamid-Uptake

RBL-2H3 Zellen werden in 24 Vertiefungen der Mikrotiterplatten gegeben. Dulbecco's modifiziertes Eagle's Medium mit 10% FBS wird durch serumfreies Medium ersetzt. 100 µM der Testverbindungen werden in Krebs-Ringer-HEPEA (KRH) Puffer gelöst und dazu gegeben. Anschließend wird mit 1 nM [³H]Anandamid versetzt und die Platte bei 37 °C für 5 Minuten inkubiert. Die Anandamid-Aufnahme wird durch Waschen mit KRH in 1% Rinderalbumin unterbrochen und anschließend mit einem Scintillator vermessen.¹²⁸

Anandamid-Abbau durch FAAH

Der Versuch wird nach Omeir et al.¹²⁹ durchgeführt. Rattenhirn wird in 10 nM Tris-HCl, pH 7,2 mit 1 mM EDTA homogenisiert, mit den Verdünnungen der Testverbindungen und mit 2 µM radiomarkiertes Anandamid versetzt. Das Gemisch wird bei 37 °C für 10 Minuten inkubiert. Nach Beendigung der Reaktion wird eine Lösung von Methanol und Chloroform hinzugefügt, gründlich geschüttelt und die Phasen durch Zentrifugation getrennt. Die Phasen werden schließlich auf das radiomarkierte AEA hin untersucht.

Die biologische Testung der Verbindungen **124-131A-K** wurde am Rega Institut in Leuven, Belgien durchgeführt.

HIV-1 (IIIB) und HIV-2(ROD)

MT-4 Zellen werden in frischem RPMI 1640 Medium suspendiert und mit 10% Hitze-Inaktiviertem Kalbserum, 2 mM L-Glutamin, 0,1% Natriumbicarbonat und 20 µg/ml Gentamicin vermengt. Diese werden mit den von Gallo und Popovic¹³⁰ erhaltenen HIV-Stämmen, HIV-1 (IIIB-Stamm) und HIV-2 (ROD-Stamm), infiziert. 100 µl der infizierten Zellsuspension wird schließlich mit jeweils 100 µl der Verdünnungen der Testverbindungen in jede Vertiefung einer Mikrotiterplatte gegeben und die Platte bei 37 °C für 5 Tage inkubiert. Der inhibitorische Effekt der HIV-1 und HIV-2 Replikation der Testverbindungen wird durch die virusinduzierte Zytotoxizität und die Veränderung des Synzytiums in MT-4 Zellen angezeigt wie bereits von Pauwels et al.¹³¹ bzw. Balzarini et al.¹³² beschrieben. Nach Anfärben der Platte kann die Anzahl der lebensfähigen Zellen ermittelt werden und schließlich der IC₅₀-Wert und der CC₅₀-Wert bestimmt werden.

HSV-1, HSV-2, Vaccinia Virus, Ves. Stomatitis Virus, Coxsackie Virus, Sindbis Virus, Reovirus, Punto Toro Virus, Parainfluenza Virus

Vero Zellen und HeLa Zellen werden mit Eagle's Medium, 10% Kalbserum, 1% L-Glutamin, 0,075% Natriumbicarbonat und 50 µg Gentamicinsulfat pro ml Medium versehen und auf Petrischalen gegeben. Die Zellkulturen werden mit den Viren infiziert und mit Verdünnungen der Testverbindungen in jede Vertiefung einer Mikrotiterplatte gegeben. Nach 24 Stunden Inkubationszeit bei 37 °C in Kohlenstoffdioxidatmosphäre. Anschließend werden die Zellkulturen bei -70 °C aufbewahrt. Um die Menge an Viren zu ermitteln, werden die Kulturen aufgetaut, zentrifugiert und der Titer im Überstand der Lösung festgestellt¹³³.

Die biologischen Testungen der Verbindungen auf antiproliferative Eigenschaften wurden an der Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald, Deutschland durchgeführt.

Tumorzelllinien-Screening

Die zu untersuchenden Substanzen werden an 4 verschiedenen menschlichen Tumorzelllinien bezüglich ihrer Zellproliferationshemmenden Wirkung getestet. Die Tumorzelllinien werden in RPMI 1640 Medium mit 10% FCS (Fetales Kälberserum) suspendiert, in alle Vertiefungen einer Mikrotiterplatte gegeben (1000 Zellen/Vertiefung) und mit fünf 1:1 Verdünnungen der zu testenden Verbindungen versetzt. Die Platte wird bei 37 °C in 5% Kohlenstoffdioxidatmosphäre für 48 Stunden inkubiert. Anschließend wird das Medium entfernt, die Zellen fixiert, gewaschen und mit dem Farbstoff Kristallviolett (0,02%) versetzt. Nach Abgießen des Farbstoffs und waschen der Platten wird der von den Zellen gebundene Farbstoff in Ethanol gelöst und die Absorption bei 570 nm gemessen. Zur Berechnung der Konzentration der Testsubstanzen, die eine 50%ige Wachstumshemmung (IC₅₀) hervorrufen, wurden Dosis-Wirkungs-Kurven aufgestellt.

10. Literaturverzeichnis

1. R. Breinbauer. Chemical genetics goes (zebra) fishing. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 1086-1087.
2. T. J. Mitchison. Towards a pharmacological genetics. *Chem. Biol.* **1994**, 1, 3-6.
3. S. L. Schreiber. Chemical genetics resulting from a passion for synthetic organic chemistry. *Bioorg. Med. Chem.* **1998**, 6, 1127-1152.
4. www.mpg.de. Mit Molekülsonden auf Wirkstoffsuche. **2005**.
5. R. W. King. Chemistry or biology: which comes first after the genome is sequenced? *Chem. Biol.* **1999**, 6, R327-333.
6. C. A. Lipinski, F. Lombardo, B. W. Dominy, P. J. Feeney. Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. *Adv. Drug Delivery Rev.* **1997**, 46, 3-25.
7. C. A. Bergstrom, M. Strafford, L. Lazorova, A. Avdeef, K. Luthman, P. Artursson. Absorption classification of oral drugs based on molecular surface properties. *J. Med. Chem.* **2003**, 46, 558-570.
8. J. Xu. A new approach to finding natural chemical structure classes. *J. Med. Chem.* **2002**, 45, 5311-5320.
9. D. F. Veber, S. R. Johnson, H. Y. Cheng, B. R. Smith, K. W. Ward, K. D. Kopple. Molecular properties that influence the oral bioavailability of drug candidates. *J. Med. Chem.* **2002**, 45, 2615-2623.
10. S. J. Teague, A. M. Davis, P. D. Leeson, T. Oprea. The Design of Leadlike Combinatorial Libraries. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 3743-3748.
11. H. P. de Koning, S. M. Jarvis. Adenosine transporters in bloodstream forms of *Trypanosoma brucei*: substrate recognition motifs and affinity for trypanocidal drugs. *Mol. Pharmacol.* **1999**, 56, 1162-1170.
12. M. Hasne, M. P. Barrett. Drug uptake via nutrient transporters in *Trypanosoma brucei*. *J. Appl. Microbiol.* **2000**, 89, 697-701.
13. P. Maser, C. Sutterlin, A. Kralli, R. Kaminsky. A nucleoside transporter from *Trypanosoma brucei* involved in drug resistance. *Science* **1999**, 285, 242-244.
14. G. W. Kenner, J. R. McDermott, R. C. Sheppard. The Safety catch Principle in Solid Phase Peptide Synthesis. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1971**, 636-637.
15. B. J. Backes, J. A. Ellman. Carbon-Carbon Bond-Forming Methods on Solid Support. Utilization of Kenner's "Safety-Catch" Linker. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 11171-11172.
16. B. J. Backes, A. A. Virgilio, J. A. Ellman. Activation Method to Prepare a Highly Reactive Acylsulfonamide "Safety-Catch" Linker for Solid-Phase Synthesis. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 3055-3056.
17. B. J. Backes, J. A. Ellman. An Alkanesulfonamide "Safety-Catch" Linker for Solid-Phase Synthesis. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 2322-2330.
18. P. Heidler, A. Link. Naked-Eye Bead Property Estimation Using a Red Safety-Catch Linker. *Aust. J. Chem.* **2005**, 58, 182-187.
19. P. Heidler, A. Link. 4-(4-Sulfamoylphenylazo)benzoic acid as a red safety-catch linker. *J. Sulf. Chem.* **2005**, 26, 3 - 6.
20. D. Maclean, J. Zhu, M. Chen, R. Hale, N. Satymurthy, J. R. Barrio. Safety-Catch Linker Strategies for the Production of Radiopharmaceuticals Labeled with Positron-Emitting Isotopes. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 10168 -10169.
21. P. Heidler, V. Zohrabi-Kalantari, T. Larsen, A. Link, O-Alkyl-isoureas: A novel class of activating reagents for the Kenner Safety-Catch Linker in *DPHG-Jahrestagung 2004*, Regensburg, **2004**.
22. A. Link, T. Lescrinier, L. Kerremans, J. Rozenski, A. Van Aerschot, P. Herdewijn. Side Reactions in Solid Phase Peptide Synthesis Caused by Sulfonyl-Ornithine Building Blocks. *Pharmazie* **1998**, 53, 200-201.
23. A. Link, S. Van Calenbergh, P. Herdewijn. Practical method for the parallel synthesis of 2'-amido-2'-deoxyadenosines. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 5175-5176.
24. A. Link, Rapid Generation of Lead Structure Analogues - Polymer-supported acylation of Amino Sugar Moieties in *Jahreskongress der Deutschen Pharmazeutischen Gesellschaft, Vol. 331, Suppl. 2*, Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem., Tübingen, **1998**, p. 28.

25. A. Golisade, J. C. Bressi, S. Van Calenbergh, M. H. Gelb, A. Link. Polymer-assisted solution-phase synthesis of 2'-amido-2'-deoxyadenosine derivatives targeted at the NAD(+) -binding sites of parasite enzymes. *J. Comb. Chem.* **2000**, *2*, 537-544.
26. A. Golisade, S. Van Calenbergh, A. Link. 2'-Amino-2'-deoxy-*N*⁶-(1-naphthylmethyl)adenosine as novel scaffold for a polymer-assisted amidation protocol. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 3167-3172.
27. J. C. Bressi, C. L. Verlinde, A. M. Aronov, M. L. Shaw, S. S. Shin, L. N. Nguyen, S. Suresh, F. S. Buckner, W. C. Van Voorhis, I. D. Kuntz, W. G. Hol, M. H. Gelb. Adenosine analogues as selective inhibitors of glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase of Trypanosomatidae via structure-based drug design. *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 2080-2093.
28. A. Golisade, J. Wiesner, C. Herforth, H. Jomaa, A. Link. Anti-malarial activity of N(6)-substituted adenosine derivatives. Part I. *Bioorg. Med. Chem.* **2002**, *10*, 769-777.
29. S. Van Calenbergh, A. Link, S. Fujikawa, R. A. de Ligt, V. Vanheusden, A. Golisade, N. M. Blaton, J. Rozenski, I. J. AP, P. Herdewijn. 5'-Deoxy congeners of 9-(3-amido-3-deoxy-beta-D-xylofuranosyl)-N(6)-cyclopentyladenine: new adenosine A(1) receptor antagonists and inverse agonists. *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 1845-1852.
30. C. Herforth, J. Wiesner, P. Heidler, S. Sanderbrand, S. Van Calenbergh, H. Jomaa, A. Link. Antimalarial activity of N(6)-substituted adenosine derivatives. Part 3. *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, *12*, 755-762.
31. Y. Guan, A. Link, M. A. Green, D. E. Bergstrom. Synthesis of compound libraries based on 1,2,4-trisubstituted cyclopentane scaffolds. *Book of Abstracts, 219th ACS National Meeting, San Francisco* **2000**.
32. E. Kaiser, R. L. Colescott, C. D. Bossinger, P. I. Cook. Color test for detection of free terminal amino groups in the solid-phase synthesis of peptides. *Anal. Biochem.* **1970**, *34*, 595-598.
33. E. Petricci, M. Botta, F. Corelli, C. Mugnaini. An improved synthesis of solid-supported reagents (SSRs) for selective acylation of amines by microwave irradiation. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 6507-6509.
34. H. Shao, Q. Zhang, R. Goodnow, L. Chen, S. Tam. A new polymer-bound N-hydroxysuccinimidyl active ester linker. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 4257-4260.
35. M. H. Todd, S. F. Oliver, C. Abell. A Novel Safety-Catch Linker for the Solid-Phase Synthesis of Amides and Esters. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1149 -1151.
36. S. Masala, M. Taddei. Solid-Supported Chloro[1,3,5]triazine. A Versatile New Synthetic Auxiliary for the Synthesis of Amide Libraries. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1355 -1357.
37. J. W. Lee, Y. Q. Louie, D. P. Walsh, Y.-T. Chang. Nitrophenol Resins for Facile Amide and Sulfonamide Library Synthesis. *J. Comb. Chem.* **2003**, *5*, 330-335.
38. J. M. Salvino, N. V. Kumar, E. Orton, J. Airey, T. Kiesow, K. Crawford, R. Mathew, P. Krolkowski, M. Drew, D. Engers, D. Krolkowski, T. Herpin, M. Gardyan, G. McGeehan, R. Labaudiniere. Polymer-supported tetrafluorophenol: a new activated resin for chemical library synthesis. *J. Comb. Chem.* **2000**, *2*, 691-697.
39. P. Heidler, V. Zohrabi-Kalantari, T. Calmels, M. Capet, I. Berrebi-Bertrand, J. C. Schwartz, H. Stark, A. Link. Parallel synthesis and dopamine D3/D2 receptor screening of novel {4-[4-(2-methoxy-phenyl)piperazin-1-yl]butyl}carboxamides. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *13*, 2009-2014.
40. S.-A. Poulsen, R. J. Quinn. Adenosine Receptors: New Opportunities for Future Drugs. *Bioorg. Med. Chem.* **1998**, *6*, 619-641.
41. C. E. Müller. Adenosine receptor ligands-recent developments part I. Agonists. *Curr. Med. Chem.* **2000**, *7*, 1269-1288.
42. K. N. Klotz. Adenosine receptors and their ligands. *Naunyn Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* **2000**, *362*, 382-391.
43. M. Kitakaze, M. Hori. It is time to ask what adenosine can do for cardioprotection. *Heart Vessels* **1998**, *13*, 211-228.
44. P. Forsythe, M. Ennis. Adenosine, mast cells and asthma. *Inflamm. Res.* **1999**, *48*, 301-307.
45. E. A. Kowaluk, M. F. Jarvis. Therapeutic potential of adenosine kinase inhibitors. *Expert Opin. Invest. Drugs* **2000**, *9*, 551-564.
46. H. Denise, M. P. Barrett. Uptake and mode of action of drugs used against sleeping sickness. *Biochem. Pharmacol.* **2001**, *61*, 1-5.
47. B. Goldberg, D. Rattendi, D. Lloyd, J. R. Sufrin, C. J. Bacchi. In situ kinetic characterization of methylthioadenosine transport by the adenosine transporter (P2) of the African Trypanosoma brucei and Trypanosoma brucei rhodesiense. *Biochem. Pharmacol.* **2001**, *61*, 449-457.
48. H. Zhao, A. R. Pagano, W. Wang, A. Shallop, B. L. Gaffney, R. A. Jones. Use of a ¹³C Atom To Differentiate Two ¹⁵N-Labeled Nucleosides. Syntheses of [¹⁵NH₂]-Adenosine, [1,NH₂-

-
- 15N2]- and [2-13C-1,NH2-15N2]-Guanosine, and [1,7,NH2-15N3]- and [2-13C-1,7,NH2-15N3]-2'-Deoxyguanosine. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7832-7835.
49. O. Mitsunobu. The use of diethyl azodicarboxylate and triphenylphosphine in synthesis and transformation of natural products. *Synthesis* **1981**, *1*, 1-28.
50. B. Yan, L. Fang, M. Irving, S. Zhang, A. M. Boldi, F. Woolard, C. R. Johnson, T. Kshirsagar, G. M. Figliozzi, C. A. Krueger, N. Collins. Quality control in combinatorial chemistry: determination of the quantity, purity, and quantitative purity of compounds in combinatorial libraries. *J. Comb. Chem.* **2003**, *5*, 547-559.
51. <http://pubs.acs.org/instruct/jccff.pdf>.
52. C. Herforth. Antimalarial Activity of 5',N6- and 3',N6-Disubstituted Adenosines, Universität Hamburg (Hamburg), **2002**.
53. C. Herforth, J. Wiesner, S. Franke, A. Golisade, H. Jomaa, A. Link. Antimalarial activity of N(6)-substituted adenosine derivatives (part 2). *J. Comb. Chem.* **2002**, *4*, 302-314.
54. P. Heidler. *N*-Acyl-*N*-alkylsulfonamide und aktivierte Carbonsäuren als polymergestützte Reagenzien in der konvergenten Parallelsynthese, Philipps-Universität Marburg (Marburg), **2004**.
55. L. A. Matsuda, S. J. Lolait, M. J. Brownstein, A. C. Young, T. I. Bonner. Structure of a cannabinoid receptor and functional expression of the cloned cDNA. *Nature* **1990**, *346*, 561-564.
56. S. Munro, K. L. Thomas, M. Abu-Shaar. Molecular characterization of a peripheral receptor for cannabinoids. *Nature* **1993**, *365*, 61-65.
57. L. De Petrocellis, D. Melck, A. Palmisano, T. Bisogno, C. Laezza, M. Bifulco, V. Di Marzo. The endogenous cannabinoid anandamide inhibits human breast cancer cell proliferation. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A* **1998**, *95*, 8375-8380.
58. W. A. Devane, L. Hanus, A. Breuer, R. G. Pertwee, L. A. Stevenson, G. Griffin, D. Gibson, A. Mandelbaum, A. Etinger, R. Mechoulam. Isolation and structure of a brain constituent that binds to the cannabinoid receptor. *Science* **1992**, *258*, 1946-1949.
59. T. Sugiura, S. Kondo, A. Sukagawa, S. Nakane, A. Shinoda, K. Itoh, A. Yamashita, K. Waku. 2-Arachidonoylglycerol: a possible endogenous cannabinoid receptor ligand in brain. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1995**, *215*, 89-97.
60. R. Mechoulam, S. Ben-Shabat, L. Hanus, M. Ligumsky, N. E. Kaminski, A. R. Schatz, A. Gopher, S. Almog, B. R. Martin, D. R. Compton, et al.: Identification of an endogenous 2-monoglyceride, present in canine gut, that binds to cannabinoid receptors. *Biochem. Pharmacol.* **1995**, *50*, 83-90.
61. L. Hanus, S. Abu-Lafi, E. Fride, A. Breuer, Z. Vogel, D. E. Shalev, I. Kustanovich, R. Mechoulam. 2-arachidonyl glyceryl ether, an endogenous agonist of the cannabinoid CB1 receptor. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A* **2001**, *98*, 3662-3665.
62. F. Fezza, T. Bisogno, A. Minassi, G. Appendino, R. Mechoulam, V. Di Marzo. Noladin ether, a putative novel endocannabinoid: inactivation mechanisms and a sensitive method for its quantification in rat tissues. *FEBS Lett.* **2002**, *513*, 294-298.
63. A. C. Porter, J. M. Sauer, M. D. Knierman, G. W. Becker, M. J. Berna, J. Bao, G. G. Nomikos, P. Carter, F. P. Bymaster, A. B. Leese, C. C. Felder. Characterization of a novel endocannabinoid, virodhamine, with antagonist activity at the CB1 receptor. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **2002**, *301*, 1020-1024.
64. T. Bisogno, D. Melck, M. Bobrov, N. M. Gretskaya, V. V. Bezuglov, L. De Petrocellis, V. Di Marzo. N-acyl-dopamines: novel synthetic CB(1) cannabinoid-receptor ligands and inhibitors of anandamide inactivation with cannabimimetic activity in vitro and in vivo. *Biochem. J.* **2000**, *351 Pt 3*, 817-824.
65. V. Di Marzo, D. Melck, T. Bisogno, L. De Petrocellis. Endocannabinoids: endogenous cannabinoid receptor ligands with neuromodulatory action. *Trends Neurosci* **1998**, *21*, 521-528.
66. F. Berrendero, A. Sanchez, A. Cabranes, C. Puerta, J. A. Ramos, A. Garcia-Merino, J. Fernandez-Ruiz. Changes in cannabinoid CB(1) receptors in striatal and cortical regions of rats with experimental allergic encephalomyelitis, an animal model of multiple sclerosis. *Synapse* **2001**, *41*, 195-202.
67. D. Baker, G. Pryce, J. L. Croxford, P. Brown, R. G. Pertwee, J. W. Huffman, L. Layward. Cannabinoids control spasticity and tremor in a multiple sclerosis model. *Nature* **2000**, *404*, 84-87.
68. D. Baker, G. Pryce, J. L. Croxford, P. Brown, R. G. Pertwee, A. Makriyannis, A. Khanolkar, L. Layward, F. Fezza, T. Bisogno, V. Di Marzo. Endocannabinoids control spasticity in a multiple sclerosis model. *Faseb. J.* **2001**, *15*, 300-302.

69. J. Zajicek, P. Fox, H. Sanders, D. Wright, J. Vickery, A. Nunn, A. Thompson. Cannabinoids for treatment of spasticity and other symptoms related to multiple sclerosis (CAMS study): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet* **2003**, *362*, 1517-1526.
70. U. Schneider, K. R. Muller-Vahl, M. Stuhmann, D. Gadzicki, D. Heller, J. Seifert, H. M. Emrich. The importance of the endogenous cannabinoid system in various neuropsychiatric disorders. *Fortschr. Neurol. Psychiatr.* **2000**, *68*, 433-438.
71. V. Di Marzo, P. M. Blumberg, A. Szallasi. Endovanilloid signaling in pain. *Curr. Opin. Neurobiol.* **2002**, *12*, 372-379.
72. V. Di Marzo, D. Melck, L. De Petrocellis, T. Bisogno. Cannabimimetic fatty acid derivatives in cancer and inflammation. *Prostaglandins Other Lipid Mediat* **2000**, *61*, 43-61.
73. D. Piomelli. The molecular logic of endocannabinoid signalling. *Nat. Rev. Neurosci.* **2003**, *4*, 873-884.
74. V. Di Marzo, A. Fontana, H. Cadas, S. Schinelli, G. Cimino, J. C. Schwartz, D. Piomelli. Formation and inactivation of endogenous cannabinoid anandamide in central neurons. *Nature* **1994**, *372*, 686-691.
75. H. Cadas, E. di Tomaso, D. Piomelli. Occurrence and biosynthesis of endogenous cannabinoid precursor, N-arachidonoyl phosphatidylethanolamine, in rat brain. *J. Neurosci.* **1997**, *17*, 1226-1242.
76. D. G. Deutsch, S. A. Chin. Enzymatic synthesis and degradation of anandamide, a cannabinoid receptor agonist. *Biochem. Pharmacol.* **1993**, *46*, 791-796.
77. N. Ueda, Y. Kurahashi, S. Yamamoto, T. Tokunaga. Partial purification and characterization of the porcine brain enzyme hydrolyzing and synthesizing anandamide. *J. Biol. Chem.* **1995**, *270*, 23823-23827.
78. A. Calignano, G. La Rana, M. Beltramo, A. Makriyannis, D. Piomelli. Potentiation of anandamide hypotension by the transport inhibitor, AM404. *Eur. J. Pharmacol.* **1997**, *337*, R1-2.
79. M. Beltramo, N. Stella, A. Calignano, S. Y. Lin, A. Makriyannis, D. Piomelli. Functional role of high-affinity anandamide transport, as revealed by selective inhibition. *Science* **1997**, *277*, 1094-1097.
80. M. J. McFarland, E. L. Barker. Anandamide transport. *Pharmacol. Ther.* **2004**, *104*, 117-135.
81. C. J. Hillard, W. S. Edgemon, A. Jarrahan, W. B. Campbell. Accumulation of N-arachidonylethanolamine (anandamide) into cerebellar granule cells occurs via facilitated diffusion. *J. Neurochem.* **1997**, *69*, 631-638.
82. F. Rakhshan, T. A. Day, R. D. Blakely, E. L. Barker. Carrier-mediated uptake of the endogenous cannabinoid anandamide in RBL-2H3 cells. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **2000**, *292*, 960-967.
83. E. D. Hogestatt, B. A. Jonsson, A. Ermund, D. A. Andersson, H. Bjork, J. P. Alexander, B. F. Cravatt, A. I. Basbaum, P. M. Zygmunt. Conversion of acetaminophen to the bioactive N-acyl phenolamine AM404 via fatty acid amide hydrolase-dependent arachidonic acid conjugation in the nervous system. *J. Biol. Chem.* **2005**.
84. P. M. Zygmunt, H. Chuang, P. Movahed, D. Julius, E. D. Hogestatt. The anandamide transport inhibitor AM404 activates vanilloid receptors. *Eur. J. Pharmacol.* **2000**, *396*, 39-42.
85. D. Piomelli, M. Beltramo, S. Glasnapp, S. Y. Lin, A. Goutopoulos, X. Q. Xie, A. Makriyannis. Structural determinants for recognition and translocation by the anandamide transporter. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A* **1999**, *96*, 5802-5807.
86. J. K. Crandall, D. B. Banks. A Synthesis of Homoallylic Alcohols. *J. Org. Chem.* **1976**, *33*, 423-425.
87. P. E. Eaton, R. S. Sidhu, G. E. Langford. A new approach to all cis Triquinane synthesis and a new route to the C16-hexaquinane system. *Tetrahedron* **1981**, *37*, 4479-4493.
88. Y. Guan, M. A. Green, D. E. Bergstrom. Stereocontrolled Synthesis of (1S,3R,4S)-3,4-diamonocyclopentanols. *Synlett* **1999**, *4*, 426-428.
89. V. Zohrabi-Kalantari, D. Bergstrom, A. Link, 4-Amino-cyclopentane-1,3-diols as platforms for diversity: resynthesis of actives from an amide library in *ABC-Technologies Meeting in Basel*, Basel, Switzerland, **2004**.
90. M. G. Constantino, I. Carvalho, G. V. Jose da Silva, F. C. Archanjo. Hydration of Acetylenic Esters: Synthesis of β -Keto-Esters. *Molecules* **1996**, *1*, 72-78.
91. N. J. Engel, H. Teufel, G. Engelhardt, Neue Biphenyl-4-Hydroxy-Crotonsäurelaktone in *Ger. Offen.*, **1974**, pp. 1-12.
92. V. Zohrabi-Kalantari, A. Link. Practical synthesis of fenbufen ethanolamide. *Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem.* **2004**, *337*, 546-548.

93. B. C. Paria, D. D. Deutsch, S. K. Dey. The uterus is a potential site for anandamide synthesis and hydrolysis: differential profiles of anandamide synthase and hydrolase activities in the mouse uterus during the periimplantation period. *Mol. Reprod. Dev.* **1996**, *45*, 183-192.
94. C. J. Fowler, S. Holt, G. Tiger. Acidic nonsteroidal anti-inflammatory drugs inhibit rat brain fatty acid amide hydrolase in a pH-dependent manner. *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* **2003**, *18*, 55-58.
95. S. C. Hopkins, F. Wang, Inhibitors of anandamid uptake lacking arachidonoyl chain in *Symposium on the Cannabinoids*, Burlington, **2004**, p. 103.
96. Y. G. Gololobov, I. N. Zhmurova, L. F. Kasukhin. Sixty years of Staudinger reaction. *Tetrahedron* **1981**, *37*, 437-472.
97. E. V. C. Scriven, K. Turnbull. Azides: their preparation and synthetic uses. *Chemical Reviews* **1988**, *88*, 297-368.
98. Y. G. Gololobov, L. F. Kasukhin. Recent advances in the Staudinger reaction. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 1353-1406.
99. G. V. Reddy, G. V. Rao, D. S. Iyengar. A Novel, Simple, Chemoselective and Practical Protocol for the Reduction of Azides Using In / NH₄Cl. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 3937-3938.
100. A. J. Moreno-Vargas, J. Jimenez-Barbero, I. Robina. Hetarylleneaminopolyols and Hatarylenecarbopeptoids. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 4139-.
101. L. J. Mathias. Esterification and alkylation reactions employing isoureas. *Synthesis* **1979**, *8*, 561-576.
102. R. Schobert, S. Siegfried. Regiospecific 4-O-Alkylation of Tetronic Acids with Isoureas. *Synlett* **2001**, *5*, 686-688.
103. S. Crosignani, P. D. White, B. Linclau. Microwave-Accelerated O-Alkylation of Carboxylic Acids with O-Alkylisoureas. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2961-2963.
104. C. R. Johnson, J. E. Keiser, J. C. Sharp. Synthesis of 2-Thiabicyclo[2.2.1]heptane Derivatives. *J. Org. Chem.* **1969**, *34*, 860-863.
105. A. Golisade, C. Herforth, L. Quirijnen, L. Maes, A. Link. Improving an antitrypanosomal lead applying nucleophilic substitution on a safety catch linker. *Bioorg. Med. Chem.* **2002**, *10*, 159-165.
106. G. Klein, A. N. Acharya, J. M. Ostresh, R. A. Houghten. Parallel Solid-Phase Synthesis of Trisubstituted Triazinobenzimidazoles. *J. Comb. Chem.* **2002**, *4*, 345-351.
107. D. Vourloumis, M. Takahashi, K. B. Simonsen, B. K. Ayida, S. Barluenga, G. C. Winters, T. Hermann. Solid-phase synthesis of benzimidazole libraries biased for RNA targets. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 2807 - 2811.
108. A. N. Acharya, J. M. Ostresh, R. A. Houghten. Novel approaches for the solid-phase synthesis of biheterocyclic dihydroimidazole analogues. *J. Comb. Chem.* **2002**, *4*, 214-222.
109. P. Heidler, A. Link, Transfer of benzimidazole-5-carboxylic acids to nucleoside scaffolds in *DPHG Annual Meeting in Würzburg*, Würzburg, **2003**.
110. A. Purandare, A. Gao, M. A. Poss. Solid-phase synthesis of diverse heterocycles. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 3903-3906.
111. C. M. Yeh, C. L. Tung, C. M. Sun. Combinatorial liquid-phase synthesis of structurally diverse benzimidazole libraries. *J. Comb. Chem.* **2000**, *2*, 341-348.
112. J. N. Weinstein, T. G. Myers, P. M. O'Connor, S. H. Friend, A. J. Fornace, Jr., K. W. Kohn, T. Fojo, S. E. Bates, L. V. Rubinstein, N. L. Anderson, J. K. Buolamwini, W. W. van Osdol, A. P. Monks, D. A. Scudiero, E. A. Sausville, D. W. Zaharevitz, B. Bunow, V. N. Viswanadhan, G. S. Johnson, R. E. Wittes, K. D. Paull. An information-intensive approach to the molecular pharmacology of cancer. *Science* **1997**, *275*, 343-349.
113. COMPARE. <http://dtp.nci.gov/docs/compare/compare.html>.
114. M. Boehringer, D. Hunziker, N-substituted Pyrrolidin derivatives as dipeptidyl peptidase IV inhibitors, **2003**, pp. 1-159.
115. N. Miyaura, A. Suzuki. Palladium-Catalyzed Cross-Coupling Reactions of Organoboron Compounds. *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2457-2483.
116. A. Bouillon, J.-C. Lancelot, V. Collot, P. R. Bovy, S. Rault. Synthesis of novel halopyridinylboronic acids and esters. Part 1: 6-Halopyridin-3-yl-boronic acids and esters. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 2885-2890.
117. A. Sutherland, T. Gallagher. Versatile synthesis of 3,5-disubstituted 2-fluoropyridines and 2-pyridones. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 3352-3355.
118. A. Suzuki. Recent advances in the cross-coupling reactions of organoboron derivatives with organic electrophiles, 1995-1998. *J. of Organometallic Chem.* **1999**, *576*, 147-168.
119. H. J. Böhm, G. Klebe, H. Kubinyi, *Wirkstoffdesign*, **1996**.
120. F. Glorius, N. Spielkamp, S. Holle, R. Goddard, C. W. Lehmann. Efficient asymmetric hydrogenation of pyridines. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 2850-2852.

121. A. Klapars, X. Huang, S. L. Buchwald. A general and efficient copper catalyst for the amidation of aryl halides. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 7421-7428.
122. T. P. McGovern, G. Burden, Cockroach repellents, USA, **1989**, pp. 1-11.
123. T. P. McGovern, C. E. Schreck, Insect repellents, USA, **1985**, pp. 1-8.
124. H. Matile, J. R. L. Pink, in *Immunological Methods* (Eds.: I. Lefkovits, B. Pernis), Academic Press, San Diego, **1990**, pp. 221-234.
125. T. Baltz, D. Baltz, C. Giroud, J. Crockett. Cultivation in a semi-defined medium of animal infective forms of *Trypanosoma brucei*, *T. equiperdum*, *T. evansi*, *T. rhodesiense* and *T. gambiense*. *EMBO journal* **1985**, *4*, 1273-1277.
126. B. Răz, M. Iten, Y. Grether-Bühler, R. Kaminsky, R. Brun. The Alamar Blue® assay to determine drug sensitivity of African trypanosomes (*T.b. rhodesiense* and *T.b. gambiense*) in vitro. *Acta Tropica* **1997**, *68*, 139-147.
127. R. Brun, M. Schoenenberger. Cultivation and in vitro cloning of procyclic culture forms of *Trypanosoma brucei* in a semi-defined medium. *Acta Tropica* **1979**, *36*, 289-292.
128. M. J. McFarland, A. C. Porter, F. R. Rakhshan, D. S. Rawat, R. A. Gibbs, E. L. Barker. A role for caveolae/lipid rafts in the uptake and recycling of the endogenous cannabinoid anandamide. *J. Biol. Chem.* **2004**, *279*, 41991-41997.
129. R. L. Omeir, S. Chin, Y. Hong, D. G. Ahern, D. G. Deutsch. Arachidonoyl ethanolamide-[1,2-14C] as a substrate for anandamide amidase. *Life Sci* **1995**, *56*, 1999-2005.
130. M. Popovic, M. G. Sarngadharan, E. Read, R. C. Gallo. Detection, isolation, and continuous production of cytopathic retroviruses (HTLV-III) from patients with AIDS and pre-AIDS. *Science* **1984**, *224*, 497-500.
131. R. Pauwels, J. Balzarini, M. Baba, R. Snoeck, D. Schols, P. Herdewijn, J. Desmyter, E. De Clercq. Rapid and automated tetrazolium-based colorimetric assay for the detection of anti-HIV compounds. *J. Virol. Methods* **1988**, *20*, 309-321.
132. J. Balzarini, L. Naesens, C. Bohman, M. J. Perez-Perez, A. San-Felix, M. J. Camarasa, E. De Clercq. Metabolism and pharmacokinetics of the anti-HIV-1-specific inhibitor [1-[2',5'-bis-O-(tert-butylidimethylsilyl)-beta-D-ribofuranosyl]-3-N-methyl-thymine]-3'-spiro-5''-(4''-amino-1'',2''-oxathiole-2'',2''-dioxide). *Biochem. Pharmacol.* **1993**, *46*, 69-77.
133. J. Balzarini, R. Bornaert, A. Vernbruggen, E. Clercq. Role of the incorporation of (E)-5-(2-iodovinyl)-2'-deoxyuridine and its carbocyclic analogue into DNA of Herpes Simplex Virus Type 1-infected cells in the antiviral effects of these compounds. *Molecular Pharmacology* **1989**, *37*, 402-407.

11. Eigene Publikationen

Postervorträge

1. Heidler, P.; Zohrabi-Kalantari, V.; Link, A. "New adenosine derivatives via two different cyclisation–reactions on solid support", *Tag der Pharmazie*, **2003**, Marburg, Deutschland
2. Zohrabi-Kalantari, V.; Link, A. "Applying phenol esters in the parallel synthesis of lead structure analogs"; *GDCh*, **2003**, Fulda, Deutschland
3. Zohrabi-Kalantari, V.; Link, A. "Polymer bound phenols as versatile tools for the synthesis of nucleoside libraries", *DPhG Jahrestagung*, **2003**, Würzburg, Deutschland
4. Zohrabi-Kalantari, V.; Link, A. "4-Amino-cyclopentane-1,3-diols as platforms for diversity: synthesis of actives from an amide library", *ABC-Technologies Meeting*, **2004**, Basel, Schweiz
5. Heidler, P.; Zohrabi-Kalantari, V.; Larsen, T.; Link, A. „O-Alkyl-isoureas: A novel class of activating reagents for the Kenner Safety-Catch Linker“, *DPhG Jahrestagung*, **2004**, Regensburg, Deutschland

Artikel

1. Zohrabi-Kalantari, V.; Link, A.: Practical synthesis of fenbufen ethanolamid. *Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem.* **2004**, 10, 546-548
2. Heidler, P.; Zohrabi-Kalantari, V.; Calmes, T.; Capet, M.; Berrebi-Bertrand, I.; Schwartz, J. C.; Stark, H.; Link, A.: Parallel synthesis and dopamine D₃/D₂ receptor screening of novel {4-[4-(2-methoxyphenyl)piperazin-1-yl]butyl}carboxamides. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, 13, 2009-2014
3. Zohrabi-Kalantari, V.; Heidler, P.; Larsen, T.; Link, A.: O,N,N'-Trialkylisoureas are mild activating reagents for N-acylsulfonamide anchors. *Org. Lett.* **2005**, 7, 5665-5667

Danksagung

- Meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. Andreas Link, danke ich sehr herzlich für die interessante und abwechslungsreiche Aufgabenstellung, die Möglichkeit der freien Entfaltung meiner Ideen, der engagierten Betreuung und der stetigen Diskussionsbereitschaft.
- Herrn Prof. Dr. Wolfgang Hanefeld danke ich recht herzlich für die Übernahme des Zweitgutachtens.
- Bei Herrn Prof. Dr. E. Reimann (Ludwig-Maximilians Universität München) möchte ich mich für die freundliche Bereitstellung der Hydrierapparatur bedanken und bei Herrn Prof. Dr. C. Fowler (Umeå University, Schweden) für die Anregungen und die anschließende Testung einiger ausgewählter Verbindungen.
- Danken möchte ich auch allen weiteren an dieser Arbeit beteiligten Kooperationspartnern. Herrn Prof. Dr. E. DeClerq (Rega Institut der katholischen Universität Leuven, Belgien), Herrn Prof. Dr. E. Barker und Herrn Prof. Dr. D. Bergstrom (Purdue University, USA), Herrn Prof. Dr. P. Bednarski (Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald) und Herrn Dr. J. Wiesner (Justus-Liebig-Universität, Gießen) für die Zusammenarbeit und die Bereitstellung der biologischen Daten.
- Mein unschätzbarer Dank gilt meinem unentbehrlichen und geduldigen Dr. Philipp Heidler für seine zahlreichen, wertvollen Anregungen, seine unermüdliche Hilfsbereitschaft, die geduldige Einführung in die präparative Chemie, die Lösung sämtlicher Computerfragen, seine unendliche Hilfe und Geduld beim Lesen der Korrektur, die Beantwortung mehrerer tausend Fragen und die immer gewährte Unterstützung.
- Tim Larsen danke ich für die sehr nette Zusammenarbeit, die angenehme Arbeitsatmosphäre in B 206 und für das stetige Chaos, das er mir hinterlassen hat.
- Bei Herrn PD Dr. Klaus Reuter bedanke ich mich für die ausgezeichnete Zusammenarbeit im Rahmen des Praktikums des zweiten Semesters.
- Reiner Müller und Andreas Schmidt danke ich für den umfassenden Einsatz bei der Nachsynthese zahlreicher Zwischenstufen.
- Hans Dörr gilt mein Dank für die Entlastung im Praktikum und die Einführung in die hessische Hausmannskost.
- Dr. Andreas Heine danke ich für die geduldigen Durchführungen der Röntgenstrukturanalysen sowie Christoph Gerlach für die Bereitstellung von pdb-files.
- Rospita Machmur danke ich für die psychische Unterstützung in der letzten Phase der Arbeit sowie Reiner Müller, Frank Kreutz und Radi für die Inspirationen um 15:00 Uhr im vierten Stock.
- Britta, Andreas und den süßen Jungs danke ich für die schönen Grillabende auf der Grube.
- Ein Dank geht auch an Jarmila Jedelska, Konstanze An, Daniela Heller und Georgeta Vornicescu für die netten Plauderstunden außerhalb der Uni.
- Allen Mitarbeitern der Institute der pharmazeutischen Chemie und Biologie in Marburg danke ich für die Zusammenarbeit und stete Hilfsbereitschaft.
- Meiner Familie, meinen Freunden und meiner Schwester Fariba danke ich für die schönen Erholungsphasen in Hamburg während der Promotion.
- Großer und besonderer Dank gilt meinen Eltern für ihre bedingungslose Unterstützung und Geduld mit ihrer Tochter auf dem Weg zum Dokortitel.

Curriculum vitae

Persönliche Daten

Name	Vida Zohrabi-Kalantari
Geburtsdatum	22.08.1976
Geburtsort	Hamburg

Schul Ausbildung

1983-1987	Grundschule Oppelner Strasse in Hamburg
1987-1996	Gymnasium Marienthal in Hamburg

Hochschulstudium

10/1996	Beginn des Chemiestudiums an der Universität Hamburg
04/1997	Wechsel zum Pharmaziestudium an der Universität Hamburg
04/1999	1. Abschnitt der Pharmazeutischen Prüfung
10/2001	2. Abschnitt der Pharmazeutischen Prüfung

Praktisches Jahr

11/2001	Pharmaziepraktikum in der Krankenhausapotheke des AK-Wandsbek in Hamburg
05/2002	Pharmaziepraktikum in der Privilegierten Adler-Apotheke in Hamburg
12/2002	3. Abschnitt der Pharmazeutischen Prüfung Approbation zur Apothekerin

Aktuelle Tätigkeit

01/2003	Beginn der Promotion bei Prof. Dr. Andreas Link an der Philipps-Universität Marburg Wissenschaftliche Mitarbeiterin am Institut für Pharmazeutische Chemie der Philipps-Universität Marburg
---------	--